

THESIS

MUNICH

1966

AETIOLOGIE UND PATHOGENESE
DER PRIMÄR CHRONISCHEN
POLYARTHRITIS

Ingeborg Rief

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AETIOLOGIE UND PATHOGENESE
DER PRIMÄR CHRONISCHEN
POLYARTHRITIS

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ingeborg Rief

aus München

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. W. SEITZ
Dekan: Professor Dr. R. ZENKER

Tag der mündlichen Prüfung: 19.7.1966

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Häufigkeit rheumatischer Erkrankungen im statistischen Vergleich zu anderen Erkrankungen	5
Definitionen	8
Nomenklatur	8
Einteilung	9
Geschichtlicher Rückblick	10
Frühere Rheumatheorien	11
Aetiologie und Pathogenese der primär chronischen Polyarthritidis	13
Veränderungen im Mesenchym	13
Hyaluronsäure-Hyaluronidase-Gleichgewichtsstörungen	16
Permeabilitätsstörungen	19
Allgemeine Permeabilitätspathologie	19
Veränderungen des Hyaluronsäure-Hyaluronidase-Gleichgewichts	20
Störungen im Hormonhaushalt	21
Nebenniere - Stresstheorien	21
Hypophyse	25
Vegetatives Nervensystem	27
Die psychischen Einflüsse	32
Durchblutungsstörungen	34
Allgemeines	34
Infekt	35
Allergie - Autoallergie	37
Neuere Theorien	43
Leberfunktionsstörungen	43
Magen-Darmaffektionen	44
Noradrenalinexkretion	45

Einflüsse allgemeiner Art

45

Erblichkeit

45

Verteilung auf Geschlechter

47

Altersmäßige Aufschlüsselung

48

Umwelt- und Milieueinflüsse

50

Schlußwort

52

Zusammenfassung

53

Literaturverzeichnis

54

HÄUFIGKEIT RHEUMATISCHER ERKRANKUNGEN IM STATISTISCHEN VERGLEICH ZU ANDEREN ERKRANKUNGEN

Unter den sogenannten Volksseuchen Rheumatismus, Tuberkulose und Lues hat ersterer heute ein bedeutendes Übergewicht, was die Zahl der Betroffenen anbelangt. So ist z.B. in Deutschland die Häufigkeit des Rheumatismus um etwa das achtfache größer als die der Tuberkulose. Man hat errechnet, daß ungefähr 8,5 % der Arbeitsunfähigkeitsfälle und knapp 8 % der Krankheitsstage auf das Konto der rheumatischen Erkrankungen gehen (1953) ¹.

VOGLER ² führt an, daß die rheumatische Granulomatose uns heute mehr an verlorenen Arbeitstagen, Krankenhausaufenthalten, Verschickungen in Rheumabäder, Sanatorien und Rekonvaleszentenheime sowie an Invalidenrente kostet, als Tuberkulose und Lues zusammen. Er gibt einige in diesem Zusammenhang interessante Daten an:

in Frankreich ist ein Zehntel der gesamten Invalidität in der Industrie rheumabedingt;

in der Schweiz ist die Morbidität des Rheumatismus 36mal so groß wie die der Tbc;

in den Vereinigten Staaten von Amerika kostet der Rheumatismus jährlich 97 Millionen Arbeitstage und 300 Millionen Dollar;

Schweden verliert durch die Arbeitsunfähigkeit der Rheumatiker jährlich 5 Millionen Arbeitstage, der Verlust für das Sozialprodukt beträgt 150 Millionen Kronen, in Dänemark 130 Millionen Kronen.

Nach BAUER ³ wurden in einem Ortskrankenkassenbereich mit mehr als 2,5 Millionen Mitgliedern 1950 etwa 50 000 Fälle von Rheumatismus mit zusammen 1,2 Millionen Arbeitsunfähigkeitstagen nachgewiesen. Das käme einem Arbeitsausfall von 3 300 Personen in einem Jahr gleich. Im selben Bereich wurden 11,5 % der Invalidisierung wegen Rheuma und 6,4 % wegen Tuberkulose durchgeführt.

Allerdings sind bei diesen statistischen Angaben die oft unsicheren und ungenauen Diagnosen zu beachten, die den Wert des Materials beeinträchtigen. Dabei ist die Herkunft der einzelnen Statistiken von Bedeutung. So sagt eine Krankenhausstatistik mit klinisch ausgewählten zumeist schwereren Fällen etwas anderes aus, als eine Aufstellung, die man aus den Zahlen der Krankmeldungen, den Tagen der Arbeitsunfähigkeit und den Invalidisierungszahlen der Sozialversicherung genommen hat. Letztere liegen in der Regel höher. Leider gibt es bis heute nur wenige Statistiken, die die Morbidität berechnen. Außer in Finnland, Schweden, Großbritannien und den USA, die die ganze Bevölke-

rung oder wenigstens Teile davon in bestimmten Wohnbezirken zum Ausgangspunkt ihrer Ermittlungen genommen haben, sind im sonstigen Europa nur bei bestimmten Berufsgruppen und in Betrieben neuere Erhebungen durchgeführt worden ⁴.

Angaben aus neuerer Zeit zeigen, daß über 4 % der Erdbevölkerung an irgendeiner Form von Rheumatismus erkrankt sind, an Krebs vergleichsweise 0,6 %, an Tuberkulose 0,4 % ⁵.

Auf Grund von Krankenhausstatistiken des Jahres 1950 schätzt BAUER ⁶ für die deutsche Bundesrepublik unter Hinzurechnung der rheumakranken Rentner, Kriegshinterbliebenen, Familienangehörigen, Nichtversicherten und zusätzlich der Zahl der laufenden Anträge auf Heilverfahren und der Invalidisierten die Gesamtanzahl der rheumatischen Kranken auf 1,5 Millionen, also rund 3 % der Gesamtbevölkerung.

Interessant in diesem Zusammenhang ist der prozentuale Anteil der hauptsächlichsten Krankheitsgruppen ⁴:

Herz- und Kreislaufkrankheiten (abzüglich rheumatischer Herzleiden)	29,1 %
Rheumatische Krankheiten (einschließlich rheumatischer Herzleiden und degenerativer Gelenk- und Weichteil- prozesse)	25,2 %
Nervenkrankheiten und Erkrankungen der Sinnesorgane	10,6 %
Lungentuberkulose	5,8 %
Andere Erkrankungen der Atmungsorgane	2,3 %
Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten	5,0 %
Andere Krankheiten (Krebs und andere Geschwülste (1,2 %), Blut- krankheiten, Krankheiten der Haut, der Harn- und Geschlechtsorgane, Altersschwäche, äußere Einwirkungen u. a.)	22,0 %

Diese Häufigkeit rheumatischer Krankheiten verdeutlicht ganz allgemein das große Problem sowohl medizinischer wie auch sozialer Art.

Erwähnenswert ist, daß sich die Statistiken zumeist nur auf den Gelenk- und Muskelrheumatismus beziehen. Heute ist jedoch bekannt, daß die große

Menge der Herzerkrankungen und Kreislaufdekompensationen zu 90 % auf rheumatischer Grundlage entstehen und der Rest von 10 % sich auf Lues, Infektionskrankheiten und anderes verteilt ². Dabei wurde festgestellt, daß die rheumatischen Herzklappenfehler - die Folgen der rheumatischen Myocarditis und Pericarditis - in der frühen Jugend erworben werden und somit für den Befallenen einen lebensverkürzenden Dauerschaden darstellen ⁷.

DEFINITIONEN

Eine genaue und erschöpfende Definition des Begriffes Rheumatismus ist von der Aetiologie aus gesehen noch nicht möglich. Sie ist nicht einheitlich und einem steten Wandel unterworfen. Rheumatismus ist ein Sammelbegriff, wobei der ziehende Schmerz am Bewegungsapparat als leitendes Symptom alles verbindet - eine rein symptomatologische Definition⁶. Dabei handelt es sich um sehr verschiedene Krankheiten der Gelenke, der Muskeln, der Wirbelsäule, der Bänder, Sehnen und Sehnenscheiden, der Schleimbeutel, des Unterhautbindegewebes und sogar der Nerven⁷, wobei man grundsätzlich entzündliche und degenerative rheumatische Veränderungen nebeneinander oder getrennt beobachten kann. Es bedarf hierzu einer weitergehenden Einteilung, in der die Veränderungen des Herzens und der Gefäße zu berücksichtigen sind. In jüngster Zeit trennte man die skelettbedingten Formen ab und nahm ferner die rein degenerativen Gelenkveränderungen der Arthrosis deformans und teilweise auch die sogenannten Rheumatoide - Gelenkerscheinungen auf allergischer Basis im Gefolge anderer Erkrankungen - aus dem Sammelbegriff des Rheumatismus heraus, vielleicht in gewisser Hinsicht nicht ganz zu Recht, denn nach dem pathophysiologischen Geschehen gehören sie ohne Zweifel dazu⁸.

NOMENKLATUR

In letzter Zeit sind Bestrebungen im Gange, eine international einheitliche Nomenklatur des rheumatischen Krankheitsgeschehens zu schaffen. So gibt es im angelsächsischen und skandinavischen Schrifttum die "rheumatoid arthritis", ein von GARROD⁹ bereits im Jahre 1859 eingeführter Begriff, den GARROD wie folgt erläutert: "to imply an inflammatory affection of the joints, not unlike rheumatism, in some of its characters, but differing materially from it". BANNATYNE (zitiert nach⁴) lieferte 1896 die ersten pathologisch-anatomischen Befunde. Aber erst 1941 wurde diese Bezeichnung von der American Rheumatism Association angenommen. Dasselbe Krankheitsbild wird in Frankreich auf Grund der modernen Arbeiten von COSTE, FORESTIER und LACAPÈRE (zitiert nach⁴) "la polyarthrite chronique évolutive" genannt, während wir Deutsche in Übereinstimmung mit der österreichischen und schweizerischen Rheumagesellschaft die Bezeichnung "primär chronische Polyarthritits" bevorzugen. Früher wurde die primär chronische Polyarthritits von den sonstigen chronischen Formen des Rheumatismus nicht getrennt. Eine erste Unterscheidung traf BEAUVAIS¹⁰ in Paris; er bezeichnet das Leiden "goutte asthenique primitive" und weist auf den Hauptanteil der Frauen hin. 1855 schildert CHARCOT (zitiert nach⁴) das besondere Krankheitsbild in klassischen Zügen, wobei er dieses scharf von der Gicht trennt, weniger klar aber von den chronischen degenerativen Gelenkleiden.

Ein internationales Komitee beschäftigt sich zur Zeit mit der Aufgabe, eine einheitliche Klassifikation der Gelenkerkrankungen zu schaffen. Endgültige Ergebnisse liegen bis jetzt noch nicht vor.

STOEBER¹¹ an der Rheuma-Kinderklinik in Garmisch-Partenkirchen hat im September 1959 ein Rheumakolloquium ins Leben gerufen, das sich die Abklärung einer einheitlichen Nomenklatur rheumatischer Erkrankungen im Kindesalter zum Ziel gesetzt hat. Die Diskussion fand reichsten Anklang auch bei Internisten, die sich mit dem Erwachsenenrheumatismus beschäftigen. Es ist zu hoffen, daß die "babylonische Sprachenverwirrung" der Rheuma-Nomenklatur bald von einer einheitlichen, international verständlichen und vor allem brauchbaren Nomenklatur abgelöst wird.

EINTEILUNG

Die Schwierigkeiten bei der genauen Definition und bei der uneinheitlichen Nomenklatur setzen sich bei den Versuchen, eine einheitliche und umfassende Einteilung zu schaffen, fort. Wie bereits erwähnt, dominiert in der Symptomatologie der Schmerz am Bewegungsapparat, und auf Grund dieser Tatsache hat man unter dem Oberbegriff des Rheumatismus sehr heterogene Krankheiten zusammengefaßt, die ihrem Wesen nach sehr wenig oder überhaupt nichts miteinander zu tun haben. Grundsätzlich kann man sagen, daß die pathologische Gewebsveränderung, sei sie nun entzündlicher oder degenerativer Art, zu einer Störung der Funktion führt. Dabei fallen unter den Begriff "Bewegungsapparat" Gelenke, periartikuläres Gewebe, Knochen, Bandapparat, Muskeln, Sehnen, Sehnenscheiden und periphere Nerven. Äußerst schwierig gestaltet sich die Unterscheidung, ob nun eine primäre Erkrankung der Knochen, der Gelenke oder des Bandapparates vorliegt und dabei gleichzeitig oder erst sekundär die Muskulatur beteiligt ist. Die verschiedenen Einteilungsversuche des Rheumatismus entsprechen den uneinheitlichen Auffassungen der einzelnen Rheumaforscher³.

Interessant ist, daß auch von bekannten Rheumafachleuten der viscerale Rheumatismus völlig übergangen wurde. Bereits vor Jahrzehnten wiesen in Prag GOTSCH und NONNENBRUCH (zitiert nach³) auf den visceralen Rheumatismus hin. Und wenn man von der Tatsache ausgeht, daß beim Rheumatismus alle Gewebe, die mesenchymalen Ursprungs sind, befallen werden, was KLEMPERER²⁸ bewies, so zählt ganz selbstverständlich der viscerale Rheumatismus dazu.

Vorteilhaft vor allem für die klinische Beurteilung ist auch eine Schweregradeinteilung rheumatischer Erkrankungen mit einer Unterteilung in morphologische Stadien und Funktionsstörungen. HITTMAIR und Mitarbeiter¹¹ empfehlen dies ganz besonders.

GESCHICHTLICHER RÜCKBLICK

Ein sehr interessantes und aufschlußreiches Bild liefert ein geschichtlicher Rückblick. Die Paläontologen konnten Spondylosen an Tieren, z.B. der Echse *Diplodocus longus* aus dem Mesozoikum finden, also aus einer Erdperiode, die vor rund 200 Millionen Jahren begann und rund 130 Millionen Jahre dauerte ¹². Bekanntlich liegt der Beginn der Menschheit Ende des Pliocän, Anfang des Pleistocän, also rund 100 000 Jahre zurück ¹³. In Europa brachten die großen Eiszeiten und Zwischeneiszeiten starke Klimaschwankungen. Aus der älteren und jüngeren Steinzeit sind Skelettbefunde, die manche Anthropologen als "Gicht und Rheumatismus" deuten, vorhanden, die den Schluß zulassen sollen, daß diese Krankheiten damals häufiger auftraten als heute. SNORRASON ¹² bezeichnet die älteren Befunde als degenerativ und findet echte Arthritiden beim Menschen erst in jüngerer Steinzeit. Auch andere Forscher finden erst mit dem Neolithikum Knochen- und Gelenksveränderungen in zunehmendem Maße, die auf entzündliche, infektiöse Prozesse weisen. SNORRASON ¹² glaubt, daß die Ursache dieser biologischen Veränderungen in den durch die Eiszeiten veränderten Nahrungs- und Wohnungsbedingungen zu suchen ist.

Doch auch im warmen und trockenen Ägypten wurden an Mumien deutlich Zeichen entzündlicher Gelenkerkrankungen gefunden, die man im Sinne der primär chronischen Arthritis deuten darf ¹⁴.

Die ersten literarischen Hinweise auf etwas, was man in Verbindung mit Rheumatismus setzen darf, stammen aus Ägypten, aus einer Zeit zwischen 1900 und 1100 v. Chr. Auf einem 6000 Jahre alten Siegel eines babylonischen Arztes ist eine Hautritzpeitsche abgebildet; eine Beschwörungsformel gegen Rückenschmerz, Schwellung der Gelenke und Muskeln enthält ein assyrischer Keilschrifttext. In China ist 4000 v. Chr. die Akupunktur auch bei Arthritis bekannt ⁴.

Bekanntlich übernahmen die Griechen von den Ägyptern einen großen Teil der ärztlichen Kenntnisse und erweiterten diese mit wissenschaftlichen Denkmethoden. In den hippokratischen Schriften (460-377 v. Chr.) ist bereits das Bild des akuten Rheumatismus zu finden. Allerdings hat Hippokrates (zitiert nach ⁴), wie alle alten griechischen Ärzte für Gelenkkrankheiten allgemein - wie Chiragra, Podagra und Ischias - das Wort Arthritis. Der Zusammenhang zwischen Halsentzündungen und schmerzhaften Gelenkschwellungen war ihm bekannt ⁴. Ebenso liefert ARETAEUS ¹⁵, der im ersten Jahrhundert vor Christus lebte, einen guten Bericht über ein Zustandsbild, das dem der primär chronischen Polyarthritis sehr nahe kommt. Er beschreibt einen Anfall in einigen Gelenken, der sich auf andere ausbreitet und ebenso die Veränderungen und Deformitäten, die er schafft. ARETAEUS stellte fest: "die wahren Ursachen der Arthritis kenne nur Gott".

Die Bezeichnung "Rheumatismus" hat wahrscheinlich GALEN (131-210 n. Chr.) geschaffen. Er verstand darunter einen Schmerz, der durch einen der vier Kardinalsäfte entstanden sein sollte. Immer dann, wenn einer dieser vier Säfte nicht mit den anderen harmonierte, würde dieser vom Blut in eine der Körperhöhlen ausgeschieden ⁴.

Ähnliches macht auch SYDENHAM noch für das Entstehen des Rheumatismus verantwortlich, doch unterscheidet er bereits zwischen akuten und chronischen Formen des Rheumatismus ¹⁶.

Auch im Mittelalter existiert die primär chronische Polyarthrit, nur werden hier alle generalisierten Gelenkaffektionen unter dem Begriff "Arthritis" zusammengefaßt. PARACELSUS (1494-1541) ¹⁷ stellt Steinkrankheit und podagrisches Siechtum auf eine Stufe, beides durch falsche Ernährung hervorgerufen. Nur die Mittel gegen beide sind verschieden, keines vertreibt den Stein der anderen Krankheit. Er schildert genau die Stätten der Podagra, die mit den bevorzugten Sitzen der primär chronischen Polyarthrit übereinstimmen.

Dieser kurze geschichtliche Rückblick soll - ganz allgemein - beweisen, daß der Rheumatismus keine "moderne Krankheit" ist, d. h. daß er sich nicht auf Grund von Veränderungen in der Umgebung oder der Lebensweise des Menschen entwickelt hat, eine wichtige epidemiologische Folgerung ¹⁸.

FRÜHERE RHEUMA THEORIEN

Vor mehr als hundert Jahren wurde der akute Rheumatismus von MITCHELL ¹⁹ durch nervöse Erscheinungen und Störungen im Rückenmark zu erklären versucht. SKODA und EISENMANN ²⁰ brachten Kältewirkung und Rheumatismus in Verbindung, wobei das Zentralnervensystem die Vermittlerrolle spielt. Diese Ansichten wurden von HEYMANN ²¹ auf den chronischen Rheumatismus erweitert, nicht zuletzt wegen des symmetrischen Gelenkbefalls. Der Berliner Neurologe REMAK ¹⁰ vertrat die Meinung, daß die Gelenkveränderungen der primär-chronischen Form sekundär sind, das Primäre aber entstände durch Veränderungen im Rückenmark.

Ab dem 18. Jahrhundert schenkte man dem Rheumatismus mehr und mehr Beachtung und es schälte sich - neben vielen Fehl- und Rückschlägen - langsam eine genauere Vorstellung über das aetiologische und pathologische Zustandsbild des rheumatischen Geschehens heraus, wobei die Pathologie durch die Untersuchungen von RÖSSLE und KLINGE ²² völlig geklärt ist, während die Aetiologie noch manche Frage offen läßt.

Die Annahme GRÄFF's (zitiert nach ²³), daß der Rheumatismus durch einen spezifischen, noch unbekannten Erreger - eventuell ein Virus - ausgelöst

wird, der sogenannte rheumatismus infectiosus spezificus, der die bekannten Gewebsreaktionen verursacht, konnte trotz intensiver Suche nicht bestätigt werden. Mit GRÄFF hielten ASCHOFF und FAHR bis zuletzt an der Annahme der spezifischen, noch unbekannten Infektionsursache fest. ASCHOFF hielt das Rheumaknötchen nur für den rheumatismus infectiosus spezificus charakteristisch und stand völlig ablehnend den experimentellen Befunden von KLINGE, VAUBEL, BIELING, EPPINGER u. a. gegenüber, die mit eiweißhaltigen Substanzen, Serum-
einspritzungen, Allylformiat usw. im Herzmuskel, in den Klappen und in den Zwischengelenken ähnliche Knötchenbildungen erzeugten ²³.

Auch GORDON, v. NEERGARD und SCHLIEPHAKE hielten an einer spezifischen Virustheorie fest ²³.

Exakte Versuche, die diese Theorie beweisen sollten, blieben ohne Erfolg, so ein Übertragen der rheumatischen Arthritis durch rheumatische Synovialflüssigkeit beim Menschen ²⁴. Ebenfalls erfolglos war die Transplantation homologer rheumatischer Knötchen; denn die Tatsache, daß diese nicht überlebten, beweist, daß sie nicht durch lebende Agentien hervorgerufen werden ²⁵.

In den letzten Jahren wird die Beziehung einer Gruppe von bis dahin undefinierten Viren zur Entstehung der rheumatischen Arthritis mit modernsten Virus-Untersuchungsmethoden erneut studiert. Diese Untersuchungen gehen von der Arbeitshypothese aus, daß zwischen einem Virus und der rheumatischen Arthritis ähnliche Beziehungen bestehen, wie zwischen dem Streptokokkus haemolyticus und der Pathogenese des rheumatischen Fiebers ²⁶.

Viele Theorien wurden im Laufe der Jahre als alleinige Ursache für die Entstehung des Rheumatismus herausgearbeitet und zu beweisen versucht, die - so glaubt man heute - selten einzeln, meist jedoch kombiniert zur Wirkung gelangen.

So entstand die Theorie der Fokaltoxikose, die an den Namen SLAUCK erinnert, oder die Cortisonaera, verbunden mit SELYE und seiner Stresstheorie, oder die Allergietheorie KLINGE's, RÖSSE's, EDSTRÖM's usw. ²⁷.

Die heutige Vorstellung der rheumatischen Erkrankungen in ihren verschiedenen Erscheinungsformen geht davon aus, daß sie ein komplexes Geschehen darstellen, bei dem zahlreiche Ursachen zusammenwirken und mehrere Erscheinungen gleichzeitig oder nacheinander manifest werden.

Im Folgenden sollen diese zahlreichen Theorien in Bezug auf aetiologische Faktoren im einzelnen aufgeführt werden.

AETIOLOGIE UND PATHOGENESE DER PRIMÄR CHRONISCHEN POLYARTHRITIS

Veränderungen im Mesenchym

Die Grundlagenforschung ist vorwiegend auf die pathologische Anatomie und die histologischen Methoden angewiesen und es ist ihr bisher aus den monotonen anatomischen wie histologischen Befundergebnissen nicht gelungen, die Gründe für die zahlreichen Varianten rheumatischer Leiden definieren zu können. Nur sehr langsam wurde durch eine verfeinerte histologische Technik, durch die Biochemie und die physikalische Chemie der Boden, auf dem sich das ganze rheumatische Geschehen im weitesten Sinne abspielt - das Bindegewebe - erschlossen.

Durch die Arbeiten von KLEMPERER²⁸ wissen wir heute, daß beim Rheumatismus alle Gewebe, die mesenchymalen Ursprungs sind, befallen werden können, also vor allem die Stützgewebe (Bindegewebe, Knorpel, Knochen), aber auch die Gefäße und Kapillaren. Und nur, weil sich aus dem Mesenchym eine solche Vielzahl von Organen entwickelt, können sich die rheumatischen Erscheinungen auch in beinahe allen Organen abspielen²⁹.

KLEMPERER fand ausgeprägte Veränderungen im Mesenchym, allerdings bei verschiedenen Krankheiten. Er faßte sie unter dem Begriff der Kollagenosen zusammen. Es handelt sich also um Erkrankungen im mesenchymalen Raum mit unterschiedlicher Pathogenese. Nach seiner Auffassung gehört zur Kollagenosengruppe

im engeren Sinne: der Lupus erythematodes disseminatus
 die Dermatomyositis
 die generalisierte Sklerodermie;

im weiteren Sinne: die Serumkrankheit
 die Periarteriitis nodosa
 das rheumatische Fieber
 die akute und chronische Arthritis
 das Erythema nodosum.

Neuerdings wird auch die thrombotische-thrombocytopenische Pupura, das Boeck'sche Sarcoid, die maligne Nephrosklerose und die obliterierende Thromb-angitis dazugezählt²⁸.

Das Mesenchym, das embryonale Bindegewebe, tritt im Gastrulastadium der Entwicklung als Rest der Furchungskugeln auf, später entstammt es vor allem dem Mesoderm. Locker gebaut erfüllt es beim Keim den lebhaften inter-

mediaren Stoffwechsel. Die Zellen, die von einem homogenen flüssigen oder halbfüssigen Sol erfüllt sind, besitzen ein reiches Differenzierungsvermögen, so daß sie sich in Blut-, Bindegewebs-, Knorpel-, Knochen- und glatte Muskelzellen und ebenso in quergestreifte Herzmuskelfasern umwandeln können. Das Mesenchym bildet auch die Grundlage des reticulo-endothelialen Systems³⁰. Die Hauptbestandteile des normalen mesenchymalen Bindegewebes lassen sich vom Standpunkt der Struktur und Funktion her gesehen in die Fasern und die Kittsubstanz, in welche erstere eingebettet sind, teilen. Dabei dient der Fibroblast als Ursprungs- und Steuerungszentrum für den Stoffwechsel³¹. In einer weiteren Unterteilung der faserigen Elemente trennt man die kollagenen und elastischen von den mit dem Kollagen verwandten Reticulinfasern. Die kollagenen Fasern setzen sich zusammen aus Kollagen, den Mucoproteiden und den Mucopolysacchariden (Chondroitinschwefelsäure und Hyaluronsäure). Sie bestehen aus elektronenmikroskopisch sichtbaren quergestreiften (Hauptquerstreifung - Periode von 640 Å), regelmäßig gebauten Fibrillen, die sich ihrerseits aus aneinandergelegten Eiweißketten zusammensetzen^{32, 33, 34}. Dabei hat die Elektronenmikroskopie gezeigt, daß Abschnitte bei größerer Elektronendichte von Bezirken mit einer lockereren Elektronendichte abgelöst werden³¹. BEAR³⁵ vermutet auf Grund des Quellungsverhaltens, daß die dunkleren Bänder die Aminosäuren mit langen geknäuelten Seitenketten enthalten.

Die Kittsubstanz besteht - ganz allgemein betrachtet - aus Mucopolysacchariden, Glucoproteiden und aus dem löslichen noch nicht zu Fibrillen polymerisierten Kollagen. Nach der Lokalisation wird die Kittsubstanz in die Interzellularsubstanz - auch cementing substance genannt - und in die Interfibrillarsubstanz unterteilt. Letztere verkittet die Protofibrillen der Filamente miteinander und ist ein Produkt der Fibroblasten. Daß die Kittsubstanz weder eine biochemisch tote noch morphologisch amorphe Substanz ist, zeigen folgende Tatsachen: die tägliche Auf- und Abbaurate des Kollagens beträgt 0,5 bis 3 %, die der übrigen Proteine 5 bis 15 %, die Halbwertszeit der Sulfatgruppe und Acetylgruppe der Chondroitinschwefelsäure im Knorpel belauft sich auf 16 Tage, im Unterhautgewebe auf 8 bis 9 Tage, die Umsatzgeschwindigkeit der Hyaluronsäure liegt sogar noch dreimal höher, was ungefähr dem Umsatz der Serumeiweißkörper entsprechen dürfte³¹.

Die Festigkeit und Elastizität des Bindegewebes hängen vom quantitativen Verhältnis der einzelnen Bindegewebelemente ab, vom Verhältnis Fasern zu Kittsubstanz. Eine quantitative Trennung ist jedoch zur Zeit noch nicht auf befriedigende Weise möglich.

Vom kollagenen Bindegewebe, das bei der Analyse der rheumatischen Gewebsveränderungen das Hauptinteresse besitzt, ist bekannt, daß es neben den Fa-

sern Eiweißkörper enthält, deren Aminosäurezusammensetzung gleich der der Serumeiweißkörper ist, außerdem eine Zuckerkomponente gleich den Glucoproteiden des Serums hat und daß es als dritte Hauptgruppe die Mucopolysaccharide enthält. Diese setzen sich zum einen Teil aus den uronsäurehaltigen Chondroitinschwefelsäuren und Hyaluronsäuren zum anderen aus den mit Schwefelsäure veresterten Chondroitinschwefelsäuren und Keratoschwefelsäuren zusammen. Die Polysaccharide besitzen einerseits die Fähigkeit zur Kettenbildung und Ausbildung hochpolymerer Strukturen und haben somit durch den Polymerisationsgrad Einfluß auf die Wasserbindungskraft des Bindegewebes und damit auf Festigkeit, Elastizität und Plastizität. Andererseits besitzen sie die Eigenschaft, mit Eiweiß salzartige Komplexverbindungen einzugehen, und dieses ist bei der Fibrillogenese für die Faserbildung wesentlich. Der Fibrillogenese folgt die Bündelung von Fibrillen zu Fasern³¹.

Die histochemischen Methoden stellen vor allem zwei Phänomene in den Vordergrund: die Metachromasie und die Perjodsäure-Schiff-Reaktion. Die Theorie des Metachromasiephänomens ist umstritten. Seine Anwendung und Auswertung ist noch vorwiegend empirisch. Es handelt sich um eine Farbänderung basischer Farbstoffe durch Kittsubstanz. Dabei schlägt das häufig verwandte Toluidinblau in ein rötlich-violett um. Solche Veränderungen des Farbtons finden sich bei hochpolymeren Farbstoffen und treten bei Änderungen des Polymerisationsgrades und bei Tautomerisierungsprozessen auf³⁶. Andere Hochpolymere induzieren diese Änderung im Molekularzustand des Farbstoffes. Es kann als sicher gelten, daß sich Hyaluronsäure und Chondroitinschwefelsäure mit den metachromasierenden Farbstoffen anfärben. Diese treten in Konkurrenz mit den Proteinen des Bindegewebes³⁷. Aus diesem Grund setzt Metachromasie z. B. im Unterhautbindegewebe erst ein, wenn Eiweiß durch Trypsin abgebaut ist. Außerdem scheint die Metachromasie vom Grad der Schwefelsäureveresterung der Mucopolysaccharide abzuhängen³⁸. Große Hoffnungen setzt man auf die Hypothese, daß die Metachromasie ein Gradmesser des Polymerisationsgrades der Mucopolysaccharide ist. Wird die Hyaluronsäure durch Hyaluronidase abgebaut, so verschwindet die Metachromasie³⁹. Metachromasie kann bedeuten: Zunahme der sulfatierten Mucopolysaccharide, Lösung der Eiweiß-Mucopolysaccharidkomplexe oder Änderung des Polymerisationsgrades der Kittsubstanz.

Ebenso vieldeutig zeigt sich die Perjod-Schiff-Reaktion, eine Oxydationsreaktion, deren reagierende Gruppen 1,2 Glykolgruppen der Kittsubstanz sind. Die Färbung mit dieser Methode gibt hauptsächlich Aufschluß über die Kittsubstanzzucker, also sowohl über die der Eiweiße als auch die der Mucopolysaccharide. Aber auch endständige Serin-, Threonin- und Hydroxylysingruppen können diese Reaktion zeigen³¹.

Die Elektronenmikroskopie gibt Einblick in den feinen Aufbau der Fibrillen. Dabei hat sich gezeigt, daß die Fibrille keine reine Kristallstruktur besitzt, sondern auch ungeordnete Bezirke enthält. Durch Ultraschall z. B. wird sie in Filamente, schließlich in Faktoide, die noch Querstreuung zeigen, letztlich in eine körnige Masse aufgelöst. Auch die Hyaluronidase oder eine Quellung in Essigsäure zeigen den gleichen Abbau, weshalb angenommen werden darf, daß auch die Filamente mit Hyaluronsäure und anderen Mucopolysacchariden verkitet sind, ebenso wie die Fibrillen zu Fasern ³¹.

Schließlich liefert die Röntgenfeinstruktur weitere wichtige Ergebnisse. Auf diese einzugehen würde im Rahmen dieser Arbeit zu weit führen; insoweit darf deshalb auf HARTMANN ³¹ verwiesen werden.

Grundsätzlich darf bei den Mucopolysacchariden - wie oben schon angeführt - zwischen sauren (uronsäurehaltigen) und neutralen (frei von Uron- und Schwefelsäure) unterschieden werden. Zur letzteren Gruppe gehören die Mannose, Galaktose, Fucose, die Neuraminsäure und Glucosamin. Zur ersten Gruppe zählen vor allem die sulfathaltige Chondroitinschwefelsäure und die sulfatfreie Hyaluronsäure, die in der Grundsubstanz des gesamten mesodermalen Bindegewebes zu finden sind, woraus sich auch ihre große Verbreitung ergibt. Die Hyaluronsäure ist ein hochpolymeres Polysaccharid, dessen Grundmolekul aus N-Acetylglucosamin und Glucuronsäure in einem Verhältnis von 1:1 besteht. Die Bindung ist β -glycosidisch ⁴⁰. Ihren Namen hat sie vom Glaskörper des Auges erhalten, wo sie von MEYER und PALMER zuerst gefunden wurde ⁴¹. In besonders hohen Konzentrationen ist sie zusammen mit der Chondroitinschwefelsäure u. a. in den Zwischenwirbelscheiben und in der Synovialflüssigkeit der Gelenke, wo sie als Reibungsschutz gegen zu große Beanspruchung der Gelenke fungiert, nachgewiesen worden ⁴⁰. Als Überzug der Zelloberfläche ist sie aber auch in epithelialen Organen zu finden ⁴¹.

Hyaluronsäure-Hyaluronidase- Gleichgewichtsstörungen

Die Hyaluronsäure wird durch die Hyaluronidase in Glucuronsäure und Acetylaminoglucose zerlegt. Die Hyaluronidase wirkt als Depolymerase und β -Glucuronidase. Erstere depolymerisiert die Hyaluronsäure und setzt somit ihre Viskosität herab und letztere bewirkt die Hydrolyse der Oligosaccharide, ist also für die Zunahme der reduzierenden Gruppen verantwortlich ⁴². Ebenso wird die Chondroitinschwefelsäure abgebaut, die vor allem in den Wänden von Arterien, Arteriolen und Venen vorkommt ⁴³. Die Folge dieses Abbaues ist eine Verminderung der Viskosität, während die Permeabilität des Bindegewebes und der Gefäßbindegewebe erhöht wird. Vom Quotienten zwischen Substrat und Ferment,

also zwischen Hyaluronsäure und Hyaluronidase, hängt somit sowohl der Flüssigkeitsaustausch im Bindegewebe als auch die Diffusion von Stoffwechselprodukten ab. MANECKE ⁴⁴ und seinen Mitarbeitern ist der Nachweis gelungen, daß die von Hyaluronsäure gebildeten Membranen, die sich kationenselektiv verhalten, durch die Wirkung der Hyaluronidase anionenselektiv werden, was auf einer Verminderung des Membranpotentials beruht. Das normale Zellgefüge wird also gelockert und es wird neben den physiologischen Stoffwechselprodukten auch maßgeblich die Ausbreitung von Bakterien und Toxinen und das Entstehen allergischer Reaktionen im Gewebe beeinflußt ⁴⁵. Man nimmt an, daß auch das destruierende und infiltrierende Wachstum bösartiger Tumore durch Hyaluronidase gefördert wird. Der letzteren Behauptung steht allerdings die Ansicht von GARKISCH und STAUDACHER gegenüber, die durch ausgedehnte Versuche das durch Hyaluronidase erleichterte Vordringen maligner Tumore nicht bestätigen konnten ⁴³. Für die Aufrechterhaltung einer normalen Gefäßpermeabilität scheint das Hyaluronsäure-Hyaluronidasen-Gleichgewicht nach den Forschungen der letzten Jahre eine nicht unerhebliche Bedeutung zu besitzen ⁴⁶. 1928 wurde die Hyaluronidase von DURA-REYNALS und McCLEAN (zitiert nach ⁴³) in wässriger Hodensubstanz entdeckt und "Spreading-Faktor" genannt. Wenig später konnte sie auch von anderen in Bakterien, Bienen- und Schlangengiften nachgewiesen werden. CHAIN und DUTHIE (zitiert nach ⁴³) erbrachten 1939 den Nachweis, daß dieser Spreading-Faktor zu einer Gruppe von Enzymen gehört. MEYER und Mitarbeiter fanden diese Fermentgruppe im Kammerwasser, in der Nabelschnur und bei gewissen Streptokokken. Sie bezeichneten sie als Hyaluronidase ⁴³, ⁴⁷. Bis jetzt konnte die Hyaluronidase außerdem beim Menschen in Spermien, Placenta, Leber, Milz, Niere, Schilddrüse, Hirn, Hypophysenvorderlappen, sonst bei Staphylokokken, Gasbrandbazillen, Vibrionen und Blutegelein, im Speichel tollwütiger Hunde, in Giften von Reptilien, Spinnen und Insekten und vor allem in benignen und malignen Tumoren nachgewiesen werden ⁴³.

Chemisch gesehen ist die Hyaluronidase ein Fermentkomplex mit Eiweißcharakter. Sie zählt zur Gruppe der Karbohydrasen, bzw. Desmolasen. Da sie durch Pepsin und Trypsin zerstört wird, ist sie entweder ein Protein oder zumindest eng mit einem solchen verbunden. Sie ist in Wasser und verdünnten Säuren leicht löslich, in Alkohol und anderen organischen Lösungsmitteln dagegen unlöslich. Ihr Temperaturoptimum liegt bei 30 - 45° Celsius. Das pH-Optimum findet sich bei 4,6. Hitzeeinwirkungen und ultraviolettes Licht zerstören das Ferment. In wässriger Lösung tritt leicht ein Wirkungsabfall ein ⁴³. Wie allerdings die Hyaluronidase im Gewebe entsteht und ob sie bei Mesenchymschwäche von vornherein vermehrt vorhanden ist und somit die Minderwertigkeit des mesenchymalen Organes ausmacht, ist noch völlig unbekannt ²⁹.

Die Bedeutung der Hyaluronidase in ihrer Eigenschaft als Spreading-Faktor

liegt im Sinne einer Permeabilitätssteigerung zwischen Bindegewebe und Gefäßsystem. Sie lockert die Kittsubstanzen nur der mesenchymalen Gewebe auf.

Inwieweit sie für die Manifestierung von Infektionskrankheiten verantwortlich ist, wurde noch nicht restlos geklärt. Man weiß jedoch, daß die Bakterien den Eintritt durch die Hyaluronsaureschranke und ihre Verbreitung im Gewebe mit Hilfe ihrer eigenen Hyaluronidase erzwingen. Aus bakteriologischen Testen ersah man, daß gewisse Bakterien (Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken, Clostridium-Arten u. a.) unter bestimmten p_{H^-} -Verhältnissen eine Hyaluronsäurekapsel bilden, welche unter geänderten p_{H^-} -Verhältnissen durch Aktivierung bakterieneigener Hyaluronidase aufgelöst wird. Je nach dem herrschenden p_{H^-} -Milieu ist demnach die Kapsel mikroskopisch feststellbar oder nicht. Mit Hilfe des Dekapsulationstestes (SEASTONE, FULTON/MARKUS/ROBINSON, DIES und McCLEAN) ist es möglich, bei bestimmtem p_{H^-} , bei dem die Kapsel vollausgebildet ist, durch Zusatz einer Menge Hyaluronidase (z. B. Kinetin-Schering) und einer zu testenden hyaluronidasehemmenden Substanz deren Hemmwirkung festzulegen ⁴⁸.

Zu der Tatsache, daß die Hyaluronidase den Bakterien bei ihrem Gewebs-eintritt behilflich ist, fand SCHLEINZNER (zitiert nach ⁴³) in seinen Untersuchungen noch, daß die Hyaluronidase allergische Reaktionen verstärkt. Jedoch kann ihre Beteiligung bei der Pathogenese rheumatischer Krankheiten in quantitativer Hinsicht nicht abgegrenzt werden.

Beim Rheumatismus findet man eine erhöhte Hyaluronidaseaktivität, bzw. eine Erniedrigung des Hyaluronidase-Inhibitors Heparin oder eine erhöhte Heparintoleranz. Die Hemmwirkung des Heparins soll, wie McCLEAN feststellte, durch die strukturelle Verwandtschaft zu Hyaluronsäure bedingt sein. Außerdem fanden DORFMAN, GOOD/GLICK und GRAIS/GLICK (zitiert nach ⁸) beim Rheumatismus unspezifische Hyaluronidaseinhibitoren erhöht. STEPANTSCHITZ (zitiert nach ⁸) sieht dies als ein Zeichen gesteigerter Hyaluronidaseaktivität an. Diese gesteigerte Aktivität wird durch eine Vermehrung der Spaltprodukte der Hyaluronsäure Clucuronsäure und Glucosamin bestätigt. TERBRÜGGEN ⁹² deutet dies so, daß der Abbau der Hyaluronidase durch die zwar kompensatorisch vermehrten, jedoch noch nicht ausreichenden Antifermente nicht mit der Neubildung Schritt zu halten vermag.

Im engen Zusammenhang mit der gesteigerten Hyaluronidaseaktivität, steht eine Permeabilitätssteigerung, die ein perikapilläres Oedem bedingt und somit den Sauerstoffaustausch zwischen Kapillaren und Gewebe erschwert ⁸. Diese Tatsachen leiten bereits zum nächsten Punkt der Arbeit - den Durchblutungsstörungen - über.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß die Hyaluronsäure und die Hyaluronidase Teile eines Systems sind, das sich im normalen Mesenchym des gesunden Organismus in einer harmonischen Gleichgewichtslage befindet. Jede Störung dieses Gleichgewichts bedeutet eine Schwächung der mesenchymalen Abwehrfunktion.

Die Störung kann exogen (Infektion, Nahrungs- und Berufsnoxen usw.) oder endogen (vegetative Dystonie, hormonale Dysfunktion) bedingt sein. Bis zu einem gewissen Grad besitzt dieses System eigenregulative Fähigkeiten. Es unterliegt jedoch der übergeordneten hormonellen Steuerung von Seiten des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems ⁴⁹. Die Störung des Hyaluronsäure-Hyaluronidasen-Systems stellt einen wichtigen Faktor in der Rheumagenese dar, der aber trotz allem nicht überschätzt werden darf.

Permeabilitätsstörungen

Allgemeine Permeabilitätspathologie

Im Folgenden soll auf die Permeabilitäts- und Durchblutungsstörungen eingegangen werden, wobei zunächst die Permeabilitätsstörungen im Vordergrund stehen. Im Laufe der "Rheumatismusgeschichte" wurde die Beteiligung des Gefäßapparates immer mehr in den Vordergrund gerückt. So behauptet z. B. STORCK: "Es gibt nur eine Krankheit und das ist die Zirkulationsstörung! Zwar ein Extrem und nicht ganz die Wahrheit, aber berechtigt". ⁵⁰

Man kann heute mit Sicherheit annehmen, daß die pathologisch-histologischen Rheumaveränderungen die unspezifische Folge einer meist kapillaren Permeabilitäts- und Durchblutungsstörung mit dadurch bedingter mangelhafter Gewebsernährung sind ⁸. Diese Befunde werden durch Kapillarmikroskopie, Lagerungsprobe, Wiedererwärmungstests usw. bestätigt (FÄHNDRICH, LEONHARTS-BERGER) (zitiert nach ⁸).

EPPINGER (zitiert nach ²³) prägte den Begriff der Permeabilitätspathologie. Er kam zu dieser Anschauung, da er auf Grund exakter Versuche beweisen konnte, daß im Serum von Menschen, die an Infekten leiden, wie sie zum Rheumatismus führen, Substanzen erscheinen, die die Permeabilität der Kapillaren schädigen. Diese Stoffe lassen sich mit biologischen Methoden nachweisen ²³. Auch ASCHOFF glaubte - ganz allgemein - an eine Beteiligung des Gefäßapparates und deutete dies in seiner ersten Veröffentlichung über das Rheumaknötchen an ⁵¹.

Es wird allgemein angenommen, daß der primäre Kapillarschaden die seröse oder die fibrinöse Exsudation ist, während die erste morphologisch faßba-

re Veränderung eine degenerative Schädigung der Grundsubstanz des Bindegewebes bedeutet. Das Aschoff'sche Knötchen stellt bereits ein weiterentwickeltes Stadium dar, einen reaktiven Proliferationsvorgang, der durch den Versuch des Organismus zustandekommt, die Noxe durch Abwehrvorgänge zu beseitigen. Kommt es am Ende zur völligen Ausheilung oder zumindest zur Narbe, so unterscheidet sich die rheumatische Erkrankung kaum von einem gewöhnlichen entzündlichen Vorgang. Dieser Drei-Phasen-Verlauf zeigt in kürzester Weise die pathologisch-histologische Reaktion des Gefäßbindegewebes ⁵¹.

Es müssen aber immerhin mehrere Faktoren zusammenkommen, um zu Permeabilitäts- und Durchblutungsstörungen zu führen ⁸. Theoretisch läßt sich ihr Zustandekommen auf drei Arten erklären ⁵²:

1. Durch eine toxische Erschlaffung der kleinen Gefäße und die dadurch verursachte Verlangsamung des Blutstroms,
2. durch vermehrte Durchlässigkeit der Kapillarwand und
3. durch Änderung des osmotischen Druckes.

In der Praxis finden sich diese Ursachen meist vereint. In den Ausführungen über die Mesenchymsschwäche wurde die Störung des Hyaluronsäure-Hyaluronidasen-Gleichgewichts besprochen. Hier soll nun näher auf die sich daraus ergebende gestörte kapillare Permeabilität eingegangen werden. Wie bereits dargelegt, wurde beim Rheumatismus mehrfach eine erhöhte Hyaluronidaseaktivität oder eine Erniedrigung des Hyaluronidaseinhibitors Heparin gefunden. Dies bedeutet eine Verminderung des Viskositätsgrades der extracellulären Substanz und, in Bezug auf die Gefäße, eine Permeabilitätssteigerung.

Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß allein durch eine Erhöhung der Salzkonzentration ein erheblicher Viskositätsabfall eintritt. SCHADE und Mitarbeiter konnten in ihren Untersuchungen beweisen, daß die Verschiebung der Ionenstärke im entzündeten Gewebe eine äußerst wichtige Rolle spielt. Es steigt z. B. die Gefrierpunktserniedrigung im entzündeten Gewebe von 0,57 auf 0,75, dies ist durch eine Milchsäure-, vor allem aber durch eine Salzkonzentrationserhöhung bedingt. Auf die Hyaluronsäure wirkt sich eine solche Verschiebung der Salzkonzentration so aus, daß ihr Polymerisationsgrad verändert wird und damit die Möglichkeit zum Flüssigkeitsdurchtritt eine Verstärkung erfährt. Auch ihre Aktivität ist weitgehend von der Salzkonzentration abhängig ⁴².

Veränderungen des Hyaluronsäure-Hyaluronidase-Gleichgewichts

Die Veränderung des Hyaluronsäure-Hyaluronidasen-Gleichgewichtssystems mit ihrer Permeabilitätssteigerung hat ein perikapilläres Oedem zur Folge, das seinerseits eine Erschwerung des Sauerstoffaustausches zwischen Kapillare

und Gewebe verursacht. Es kommt zu einer lokalen Hypoxämie, die wiederum durch eine $K : Ca$ -Quotientenverschiebung zum hypoxämischen Schmerz führt. Die Folge sind histologische Veränderungen, auf die später noch eingegangen wird ⁴².

Wenn auch die Hyaluronidase nicht allein für die Permeabilitäts- und Durchblutungsstörungen verantwortlich ist, so wird sie heute doch als ein wesentlicher Faktor in der Rheumapathogenese angesehen. Für die Therapie ist von großer Bedeutung, daß mit hyaluronidasehemmenden Substanzen ein heilender Effekt erzielt werden kann. Es darf hier vor allem an die in den letzten Jahren durchgeführten interessanten experimentellen Untersuchungen von MATHIES und Mitarbeitern erinnert werden, die Antirheumatika und antirheumatische Behandlungsmethoden auf ihre Hyaluronidase-Hemmung hin getestet haben ^{46, 53, 54, 55, 56, 57, 59}.

Über die genaue Rolle des Kreislaufs im rheumatischen Geschehen sind sich auch jetzt die Rheumaforscher noch nicht einig. Wie sieht die spezifische rheumatische Kreislaufstörung aus? Worin besteht der Unterschied zwischen akutem und chronischem Gelenkrheumatismus? Bedingt bei ersterem die Kreislaufstörung die Rezidivneigung und bei letzterem den protrahierten Verlauf? Solche Fragen haben die Rheumaforscher in zwei Lager geteilt. Die einen - hauptsächlich im deutschen Schrifttum vertreten - stellen in erster Linie auf die Erscheinungen am Gelenk, die intra- und circumarticulären Vorgänge ab. Von dieser Gruppe stammt die Bezeichnung "Polyarthritidis rheumatica". Dabei wurden den Erscheinungen am Herzen (Carditis) und den Arterien (Periarteriitis) nur sekundäre Bedeutung zugesprochen. Die anderen stellen die "febris rheumatica" als primären Kreislaufschaden in den Mittelpunkt und messen den Vorgängen am Gelenk nur eine symptomatische Bedeutung bei. Beide Richtungsgruppen sind sich aber einig, daß in der Ätiologie neben den Faktoren Mesenchymschwäche und Infektallergie der sog. Stress als ein den Kreislauf in seiner Reagibilität herabsetzender Faktor wirkt ⁶⁰.

Störungen im Hormonhaushalt

Nebenniere - Stresstheorien

Dies leitet zu den Problemen der hormonellen Seite, speziell der Nebenniere und der Hypophyse, über. SELYE ⁶¹ erläutert seinen Stressbegriff als "das Ergebnis der gegenseitigen Einwirkungen zwischen einer Kraft und dem Widerstand gegen diese". Seine Haupterscheinungen sind: Vergrößerung der Nebennierenrinde mit den histologischen Zeichen einer übermäßigen Tätigkeit, eine Involution des thymo-lymphatischen Apparates mit gleichzeitigen Veränderungen des Blutbildes (Eosinopenie, Lymphopenie, Polynucleose) und Auftreten von Ma-

gen-Darm-Geschwüren, oft noch von anderen Zeichen einer Schädigung oder eines Schocks begleitet. SELYE bezeichnet dies als einen "Ruf an die Waffen" zur Verteidigung der Körperkräfte und nennt sie Alarmreaktion, sein erstes Stadium des allgemeinen Adaptionssyndroms. Bekanntlich ist das zweite Stadium das des Widerstandes und das dritte das Stadium der Erschöpfung. SELYE glaubt auf Grund seiner Untersuchungen zu folgendem Ergebnis zu gelangen, daß nämlich die stresserzeugenden Kräfte (Hitze, Kälte, Hunger, körperliche Überanstrengung, Röntgenbestrahlung usw.) direkt auf die Zellen einwirken und dort eine Schädigung setzen. Zugleich aber sollen die Abwehrkräfte mobilisiert werden, die mit ihrem Reiz den Hypophysenvorderlappen zur ACTH-Produktion anregen. Dieses wiederum würde die Nebennierenrinde zur Ausschüttung vor allem der Glucocorticoide veranlassen, deren Wirkung auf die einzelnen Erfolgsorgane im allgemeinen eine hemmende ist. SELYE vermutet, daß unter gewissen Umständen die stressauslösenden Kräfte auch eine Ausschüttung von STH verursachen können. Dies würde eine Reihe von Abwehrreaktionen in den verschiedenen Erfolgsorganen (Gewebsaufbau, Vermehrung der Granulobildung und der allergischen Reaktionen, gesteigerter Widerstand gegen Infektionen) fördern. Die STH-Wirkung zeigt sich einerseits durch eine direkte Sensibilisierung der bindegewebigen Elemente, andererseits durch eine Ausschüttung der Mineralocorticoide, die wiederum die bekannten Wirkungen entfalten.

Unter den Entgleisungen des allgemeinen Adaptationssyndroms, die Krankheiten verursachen, führt SELYE ⁶¹ folgende wichtige an:

1. eine durch den Stress erzeugte absolute Erhöhung oder Verminderung von Corticoiden und STH;
2. ein Mißverhältnis von ACTH und Glucocorticoiden einerseits und Mineralocorticoiden und STH andererseits;
3. das Auftreten von Stoffwechselstörungen infolge von Stress, die die Reaktion des betroffenen Organs auf STH, ACTH oder Corticoide verändern;
4. es können auch andere Organe, die ebenfalls am Adaptationssyndrom teilhaben (z. B. Leber, Niere, Zentralnervensystem), abnorm reagieren.

SELYE schien mit seiner Stress-Theorie eine Zeit lang die wahre Ursache des Rheumatismus gefunden zu haben. Anfangs fand man auch übereinstimmend eine Nebennierenschwäche bei Polyarthritis, später konnte man nur mehr ein Überwiegen der Mineralocorticoide feststellen und schließlich mußten noch mehr Einschränkungen gemacht werden. Auch die Theorie Selye's ist nichts als ein weiterer Erklärungsversuch für den Rheumatismus, der - ebenso wie die Infektheorie und die neurogene Theorie - zu Anfang überbewertet wurde ⁶². MATHIES⁸ sieht in dem hormonellen System einen Funktionskreis mit innigen Wechselwirkungen, wobei es eben gleichgültig ist, an welcher Stelle man ihn in Bewegung

setzt: immer werden andere Funktionen in mitschwingende oder auch gegenregulatorische Bewegung geraten, deren Ausmaß und Richtung aber dabei sehr unterschiedlich sein kann! Vermutlich kann man auch nur so die sogenannten therapeutischen und begleitenden Effekte, Hormonwirkungen, Veränderungen des humoralen Blutbildes usw. erklären.

Auf Grund der Untersuchungen von HENCH wurden die Nebennierensteroidoide in die Rheumatherapie eingeführt. Dies ermöglichte ausgedehnte Forschungen, um die Beziehungen des Hypophysen-Nebennieren-Systems zur Genese der rheumatischen Erkrankungen aufzuklären ²⁶.

Bereits SCHITTENHELM (zitiert nach ⁶³) hat vor fast 20 Jahren gesagt, daß für die Hormonbehandlung des Rheumatismus neben Schilddrüsen- vor allem Nebennieren- und Hypophysenvorderlappenpräparate zu geben seien; allerdings dürfte man dabei schlagartige Wirkungen nicht erwarten.

Es darf hier eingefügt werden, daß die Untersuchungsergebnisse bei Thyreoidea-Implantationen deutlich divergieren. Es ist sehr schwer, über den direkten Hormoneinfluß etwas endgültiges auszusagen. LAINE und Mitarbeiter ⁶⁴, die Thyreoidea-Implantationen vorgenommen haben, vermuten, daß diese eine unspezifische Stimulierung des Organismus hervorrufen.

Die neuesten Untersuchungen über die Nebenniere ergaben, daß bei der primär chronischen Polyarthrits kein Mangel an Nebennierensteroiden und ihren Derivaten besteht. Es gibt keine Störung im Elektrolythaushalt weder hinsichtlich des Natriums noch des Kaliums ²⁶. Daraus folgt, daß der primär chronischen Polyarthrits kein Dyscortizismus zu Grunde liegt, d. h. sie beruht nicht auf einer Nebenniereninsuffizienz.

Zweifellos spielt die Nebenniere, speziell die Nebennierenrinde in diesem Geschehen eine Rolle, deren genauer Umfang noch nicht faßbar ist. Es kann jedoch nicht angenommen werden, daß eine sogenannte Aktivierung der Nebennierenrinde für die Wirkungsweise eines Antirheumatikums allein maßgeblich ist; auch aus der therapeutischen Wirksamkeit des Cortisons ist dies nicht abzuleiten. Man kann schon deshalb nicht von einem Defizitausgleich sprechen, weil die an sich notwendige Cortisondosis die normalerweise im Körper vorkommende Menge um ein mehrfaches übersteigt ⁸.

Es besteht deshalb insoweit die Notwendigkeit, sich an die gegebenen Tatsachen zu halten. Die Nebennieren reagieren bei einem Rheumatiker sowohl auf ACTH als auch auf Adrenalin normal. SOKOLOFF ⁶⁵ beschreibt histologisch völlig unveränderte Nebennieren bei rheumatischer Arthritis. Außerdem ist eine Kombination von Morbus Addison und rheumatischer Arthritis beim gleichen Patienten selten; sollte sie dennoch vorkommen, so reagieren beide Krankheiten

bei Cortisontherapie auf die bekannte Weise ²⁶.

Auch ist bei der primär chronischen Polyarthrititis ein Cortisonmangel noch nicht einwandfrei nachgewiesen worden und selbst in diesem Falle wäre er nur als Symptom zu werten. Der Corticosteroid-Spiegel im Blut rheumatischer Patienten zeigt normale Werte ⁶⁶, es scheint sich jedoch die übliche 24-Stundenkurve des Hydrocortisonspiegels zu verändern ⁶⁷. Im Normalfall liegt das Maximum des Hydrocortisonspiegels in den Morgenstunden am höchsten, beim rheumatischen Patienten zeigt sich regelmäßig eine Abnahme des Maximums. Diese Befunde entsprechen auch den Änderungen des Tagesrhythmus der 17-Hydroxycortico- und 17-Ketosteroidausscheidung. Möglicherweise kann man sie für einige Symptome dieser Erkrankung verantwortlich machen ⁶⁷.

Am besten ist bisher die Ausscheidung der Steroide im Urin untersucht worden. Bei rheumatischer Arthritis liegen die 17-Keto- und 11-Oxysteroiden generell im Bereich der Norm ⁶⁸. Durch verschiedene Isolierungs- und Fraktionierungsmethoden zeigten sich an Steroidmetaboliten im Urin jedoch Abnormitäten. DRESNER ⁶⁹ stellte hierüber eine Übersicht zusammen und folgerte, "daß bisher kein spezifischer metabolischer Defekt in der Steroidausscheidung bei rheumatischer Arthritis gefunden wurde, andererseits aber zugegeben werden muß, daß unsere Kenntnis über die Steroidausscheidungsform bei gesunden Menschen nur wenig mehr als rudimentär ist."

Die endogene Hydrocortisonfunktion wurde bei rheumatischen Patienten mit radioaktiven Markierungsmethoden untersucht; es konnten jedoch keine Beweise für eine dauernde Störung erbracht werden. Interessant ist aber dabei, daß es möglicherweise einen gestörten Steroidstoffwechsel des Bindegewebes auf zellulärer Ebene deshalb geben könnte, weil der Verbrauch des exogenen Hormons beim Arthritiker 4 bis 5mal höher liegt als die tägliche endogene Produktion an Nebennierensteroiden ²⁶.

MATHIES und Mitarbeiter ⁵⁷, die experimentelle Untersuchungen an Ratten über die hyaluronidasehemmende Wirkung der antirheumatischen Substanzen und Behandlungsmethoden angestellt haben, konnten den Beweis dafür erbringen, daß die Hyaluronidasehemmung als ein wichtiger therapeutischer Teileffekt der Antirheumatica anzusehen ist. Dabei wurde folgender Mechanismus entdeckt: die hyaluronidasehemmende Wirkung ist an die Tätigkeit des Nebennierenmarks gebunden, d. h. an die Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin. Nach vorheriger Adrenalectomie bei Ratten war ein Ausfall der Hyaluronidasehemmung z. B. nach Moorbädern zu beobachten. Im Vergleich dazu lag ein Abfall des Ascorbinsäuregehaltes der Nebennieren bei intakten Ratten vor. Die Ascorbinsäuredepletion gilt ja allgemein als Ausdruck der inkretorischen Funktion der Nebennierenrinde. Dies weist auf eine Aktivität der Rinde hin, die vermut-

lich über die Hypophyse läuft, da ein weiterer Versuch das Ausbleiben des Depletionseffektes bei hypophysektomierten Ratten zeigte. Trotzdem blieb bei den hypophysektomierten Tieren, bei denen die Ascorbinsäureabnahme der Nebennieren und somit die inkretorische Tätigkeit der Rinde fehlte, die hyaluronidasehemmende Wirkung erhalten. Es sind also wohl die Nebennieren, nicht aber die inkretorische Funktion der Rinde für das Zustandekommen der Hyaluronidasehemmung verantwortlich. MATHIES nimmt an, daß eine Nebennierenmarkfunktion mit einer vermutlichen Katecholaminausschüttung für diesen Effekt verantwortlich ist. Auf Grund weiterer Versuche glaubt MATHIES, daß die Antirheumatica auf direktem Wege eine erhöhte Ausschüttung von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark bewirken⁵⁷. In diesem Zusammenhang hat MATHIES bei Rheumatikern dementsprechend festgestellt, daß diese eine verminderte Katecholaminausschüttung zeigen⁵⁸.

Diese Auffassungen und Feststellungen wollen manche Autoren dahingehend erweitern mit der Behauptung, daß die hyaluronidasehemmende Wirkung der geprüften Antirheumatica primär bzw. gleichzeitig auf einer solchen der Nebennierenrinde beruht⁵⁹. Dies würde mit den Befunden übereinstimmen, daß nämlich Antirheumatica eine erhöhte Ausscheidung von 17-Ketosteroiden bewirken⁷⁰. Interessant sind in diesem Zusammenhang die neueren Ergebnisse von MATHIES, die eine Katecholaminausschüttung und als deren Folge eine Hyaluronidasehemmung nach künstlich zugeführten Glucocorticoiden zeigen⁷⁰. Es muß sicher in Zukunft die Möglichkeit einer direkten Anregung des Nebennierenmarks durch die Hormone der Nebennierenrinde in Betracht gezogen werden.

Belichten diese Versuche auch nur ein Teilgeschehen im hormonellen Funktionsbild, so tragen sie doch dazu bei, die Wechselbeziehungen der Hormone immer mehr zu verdeutlichen und nur so ist es möglich, auch die Gesamtheit zu erfassen.

Hypophyse

Das Nebennierengeschehen ist ohne die Hypophyse nicht denkbar. Die letzten Untersuchungsbeobachtungen auf diesem Gebiet ergaben eine allerdings histochemisch und histologisch noch unbestätigte Veränderung der Mucoidzellen des Hypophysenvorderlappens bei rheumatischen Patienten. Sie sind denen beim Morbus Addison sehr ähnlich. Diese Veränderung legt die Vermutung einer Dysfunktion des Hypophysen-Nebennieren-Systems und seiner rückwirkenden Beziehung nahe⁶².

Klinische Beweise für eine Beteiligung der Hypophyse beim rheumatischen Geschehen gibt es nicht. Der Adrenalin test ist normal⁷¹; das Follikelhormon ist, soweit es im Urin ausgeschieden wird, ebenfalls normal⁷², wie auch das

An hypophysektomierten und normalen Tieren konnte DOMENJOZ (zitiert nach ⁸) unter der Therapie mit verschiedenen gebräuchlichen Rheumatherapeutica zeigen, daß die Wirksamkeit dieser Mittel nicht auf Grund einer angeblich festgestellten nebennierenrindenhormonähnlichen oder über die Nebennierenrinde laufende Wirkung zu beweisen ist. Daraus kann man schließen, daß die Hypophyse nicht für die Hemmung eines z. B. künstlichen Formalinoedems notwendig ist. Andererseits ist die Hypophyse für den sogenannten Depletionseffekt, d. h. die Cholesterin- und Ascorbinsäureabnahme der Nebenniere, erforderlich. (Dies gilt nicht für das adrenocorticotrope Hormon der Hypophyse selbst.) Dem kann man entnehmen, daß zumindest keine Beziehung zwischen der innersekretorischen Tätigkeit der Nebennierenrinde und der Hemmung der Permeabilitätsläsion (in dem Fall des experimentellen Formalinoedems) unter der Therapie rheumatisch wirksamer Substanzen besteht ⁸.

Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß das Cortison insofern eine Ausnahme macht, als es in bestimmten Versuchsanordnungen seine antiphlogistische Eigenschaft bei hypophysektomierten Tieren verliert. Dies deckt sich auch mit den Befunden von HERLANT und SELYE (zitiert nach ⁸), die feststellen, daß die Corticoidwirkung auf die Zellen nur dann erkennbar wird, wenn auch gleichzeitig ACTH zur Verfügung steht ⁸. TONUTTI konnte bei hypophysektomierten Tieren trotz starker Verbrennungen keine Entzündungserscheinungen auslösen, d. h. der Entzündungsvorgang wurde durch die fehlende Stimulierung des Cortisons durch ACTH nicht eingeleitet ⁶⁰. Man vermutet, daß mit fortschreitendem Alter die Funktion des Hypophysennebennierensystems nachläßt. Vielleicht läßt sich auf dieser Ebene die verschiedene Ansprechbarkeit des rheumatischen Patienten in den einzelnen Lebensabschnitten auf die rheumatische Noxe erklären.

An Ratten gelang der Versuch, eine Arthritis mit somatotropem Hormon zu erzeugen und zwar sowohl an gesunden wie auch an kastrierten adrenaletomierten Tieren. Nach Untersuchungen von DENKO und seinen Mitarbeitern ⁷³ läßt sich vermuten, daß der Einbau der Chondroitin-Schwefelsäure in das wachsende Bindegewebe eventuell von der Anwesenheit des somatotropen Hypophysenhormons abhängig ist. Dieser Mechanismus kann durch Cortison gehemmt werden ²⁶. Bekannt ist bereits, daß ein Übermaß an somatotropem Hormon zur vermehrten Bildung von Desoxycorticosteronacetat (DOCA) und verwandten Mineralocorticoiden führt. Diese verändern den Mineralstoffwechsel derart, daß es zu einer Flüssigkeitsretention im Gewebe kommt. Vermutlich führt die vermehrte Bildung von DOCA auch zu einer Sensibilisierung des Mesenchyms ³⁵.

Zusammenfassend kann man sagen, daß, auch wenn man die Vielzahl der Untersuchungsergebnisse zusammenfügt, das genaue Funktionsbild des hormonel-

len Systems im rheumatischen Geschehen sich noch nicht erfassen läßt. Eines steht fest, es besteht beim Rheumatismus kein Dyscorticismus oder eine Nebenniereninsuffizienz; wohl aber liegt die Vermutung nahe, daß es sich primär um eine Gleichgewichtslabilität im Hypophysen-Nebennieren-System handelt, die dann sekundär durch einen Stress - sei er durch längere Zeit unerschütterlich oder besonders heftig - sich in eine Störung als Antwort auf die Noxe verwandelt. Von der Therapie her wissen wir, daß Cortison bzw. ACTH im Sinne einer Hyaluronidasehemmung und Durchblutungsförderung wirken, obwohl auch hier der Wirkungsmechanismus noch nicht ganz klar ist. Umgekehrt, und somit sind wir wieder beim Ausgangspunkt der Betrachtung - den Permeabilitäts- und Durchblutungsstörungen - ist bei einer Störung des Funktionsmechanismus Hypophyse-Nebenniere die Herabsetzung der Reagibilität des rheumatischen Patienten zu verstehen. Zur weiteren Klärung der hormonellen Seite des rheumatischen Problems wäre es interessant, die Wirkungen des somatotropen Hormons noch mehr zu verfolgen.

Vegetatives Nervensystem

In den folgenden Ausführungen soll versucht werden, das Problem der Durchblutungsstörung von Seiten des vegetativen Nervensystems klarzumachen.

Im Jahre 1928 hat von BERGMANN (zitiert nach ⁸⁰) dem vegetativen Nervensystem seine besondere Beachtung geschenkt und dies in seiner Lehre von der funktionellen Pathologie auszudrücken versucht. In kurzen Worten ist ihr Grundgedanke: die Funktionsstörung geht der Organveränderung voraus und führt schließlich zu Organveränderungen. v. BERGMANN hat schon damals auf die Einwirkungen des vegetativen Nervensystems auf den Tonus der quergestreiften Muskulatur hingewiesen.

Es ist bekannt, daß vegetative Einflüsse das Gefäßsystem schädigen. Die steigende Anzahl der Erkrankungen auf Grund vegetativer Störungen - Herzinfarkt, Herzsekundentod, vegetative Kreislaufstörungen, Migräne, Magenulcus usw. - ist ein Gradmesser für die ständig zunehmende Belastung des Vegetativums. Interessant ist dabei, daß der Rheumatismus in der Stadt weit häufiger ist als auf dem Land. Bei den Eingeborenen der heißen Zonen sind praktisch keine Rheumapatienten zu finden und sicher sind nicht nur klimatische Faktoren dafür verantwortlich. Vielmehr sind diese Völker auf Grund ihrer Lebensweise der allgemeinen Belastungen ihres Vegetativums am wenigsten ausgesetzt ⁸.

Im folgenden sollen nun die Gedanken der funktionellen Pathologie v. BERGMANN's für das Rheumaproblem herangezogen werden. Ohne die verschiedenen Ursachen der Ätiologie besonders zu berücksichtigen, darf nach CREMERIUS ⁷⁴ unumstritten und für alle verbindlich gesagt werden, daß es sich

beim Rheumatismus im wesentlichen um eine Erkrankung des Mesenchyms handelt, die durch Schmerzen und Bewegungseinschränkungen gekennzeichnet ist. Es ist also die Funktion derjenigen Muskeln, Sehnen und Gelenke gestört, die die freie Beweglichkeit sowie die ungestörte Körperhaltung gewährleisten. In den letzten Jahren wurden die Wechselwirkungen zwischen der Emotionalität und der Motorik sowie der Körperhaltung genauer untersucht. Das Ergebnis ist, daß unser AUSSEN und INNEN nicht unterscheidbar ist, was sich am besten mit dem Wort HALTUNG ausdrücken läßt. Ohne daß es dem Einzelnen bewußt wird, drückt der Bewegungsapparat fortwährend die Stimmung im Leiblichen aus.

Seit LOEB (1886) (zitiert nach ⁷⁴) ist die Physiologie bemüht, diese Zusammenhänge messend zu erfassen. Man kann beobachten, daß während geistiger Tätigkeit die Muskelspannung deutlich zunimmt. ALLERS und SCHEMINSKY (zitiert nach ⁷⁴) konnten in ihren Versuchen zeigen, daß schon bei reinen Bewegungsvorstellungen die Muskelaktionsströme ansteigen. Noch stärker als bei geistiger Tätigkeit steigt die Muskelspannung bei affektiven und emotionellen Vorgängen an. CREMERIUS ⁷⁴ beobachtete bei seinen Rheumapatienten, daß sie alle gewisse gleichartige emotionelle Konflikte besaßen, die sie mit Hilfe der Muskulatur im Sinne einer Spannungserhöhung, ja bis zur Verkrampfung zu lösen versuchten. Außerdem fand er, daß vor allem nachts die Spannungszustände der Muskulatur besonders stark waren und morgens ein Gefühl der Abgeschlagenheit folgte.

Tatsächlich bestehen beim Muskel- wie beim Gelenkrheuma starke Verspannungen. BRAEUCKER ⁷⁵ glaubt die Ursache der Polyarthrititis ausschließlich in pathologischen Reflexbögen zu sehen, die durch abnorme neurale Erregung über das Rückenmark und den Grenzstrang auf die Gelenke einwirken. BAYER (zitiert nach ⁷⁴) zeigte in seinen elektromyographischen Untersuchungen, daß die schmerzhaften Muskelpartien Zonen mit pathologischer Steigerung der Eigenreflexerregbarkeit sind. GOOD ^{76, 77} geht hauptsächlich von der Vorstellung aus, daß im Anfang die Muskelerkrankung mit Schmerz und Kontraktion im Mittelpunkt des rheumatischen Geschehens steht. Er hat dafür den Begriff der myalgischen Stellen geprägt. Erst sekundär stellen sich dann die bekannten Veränderungen an Sehnen und Gelenken ein. Die Grundlage der nicht articulären Rheumaformen glaubt GOOD in den "rheumatischen Myopathien" zu sehen, deren Diagnose ausschließlich vom objektiven Nachweis der myalgischen Zonen abhängen soll. Weiter führt GOOD an, daß bei allen chronischen Gelenkformen eine primäre periarticulare und paraarticuläre Muskelerkrankung nachweisbar ist, die dann sekundär zu den bekannten Gelenkveränderungen führen soll. Das Ergebnis seiner Untersuchungen, die er während des Krieges mit 500 an Muskelrheumatismus leidenden Soldaten angestellt hat, zeigt, daß die Muskeln mit großer Haltenkapazität besonders häufig befallen werden. An erster Stelle führt er den

Quadratus lumborum an, dann folgt der Trapezius usw. GOOD erklärt diese Bevorzugung damit, daß diese Muskeln für die Unterstützung der Körperhaltung besonders wichtig sind.

WALTHARD⁷⁸ konnte ebenso wie GOOD bei Periarthritiden eine Erhöhung des Tonus derjenigen Muskeln feststellen, die an den Gelenken ansetzen. MORRISON und Mitarbeiter (zitiert nach⁷⁴) fanden bei ihren elektrophysiologischen Untersuchungen, daß bei 50 % aller rheumatischen Arthritiden ein "Ruhetonus" feststellbar ist, den sie bei gesunden Kontrollpersonen - im Gegensatz zu GÖPFERT (zitiert nach⁷⁴) - nie nachweisen konnten. Auch sie folgern daraus, daß die Muskelspannung bei den rheumatischen Erkrankungen das primäre Geschehen darstellt, dem dann die Gelenkstörung bzw. die Gelenkveränderung folgt. In der letzten Zeit konnte eine weitere große Anzahl von Forschern solche erhöhten Muskelverspannungen registrieren.

Aus diesen Tatsachen könnte der Schluß gezogen werden, daß die schmerzhafte Erhöhung der Muskelspannung eine Antwort auf heterogene, exogene wie endogene Reize ist, welche auf Grund einer bestimmten neurotischen Struktur eben nur mit der Skelettmuskulatur verarbeitet werden können. Erreichen sie eine gewisse Stärke und Dauer, so stellen sie ein pathogenetisches Moment dar. Dabei wirken als Reiz sowohl toxische, infektiöse u.ä. wie auch psychische Faktoren. Durch die unphysiologische Daueranspannung der Muskulatur, die normalerweise ohne Erholungsphase nicht vorkommt, werden Sehnen und das damit eng verbundene Gewebe wie Periost und Gelenkkapsel in das krankhafte Geschehen mit einbezogen. Daraus resultiert wiederum ein Reizzustand des Gelenkes selbst, der entweder einen irreversiblen Defekt herbeiführt oder ohne Dauerschaden selbst trotz mehrjährigen Bestehens ausheilt. Über die Frage, wie die Gelenkstörung im einzelnen entsteht, liegen noch keine gesicherten Ergebnisse vor. Vermutlich kommt es aber durch den periartikulären Reizzustand zu einer Schädigung der Gefäße, die ja den marginalen Gelenkknorpelanteil als Circulus art. vasc. versorgen⁷⁴.

Welche Faktoren sind nun für die Muskelverkrampfung verantwortlich, bzw. für die pathologische Steigerung der Reflexerregbarkeit? Es wird angenommen, daß in einem gewissen Stadium des rheumatischen Krankheitsbildes der neurogene Mechanismus die wesentliche Rolle spielt. Bisher liegen nur Vermutungen vor und zwar glaubt man, daß die Wirkung einerseits über den neuralen Reflexweg läuft, andererseits aber eine Unterbrechung der sensiblen und sympathischen Bahnen eintritt⁷⁹. Mit dem Begriff "vegetative Dystonie" versuchte und versucht man immer noch, das nebelhafte pathologische Geschehen des Vegetativums klarzustellen. Dabei drückt dieser Begriff nur aus, daß irgendetwas gestört ist, nicht aber in welcher Richtung diese Störung verläuft und warum. EPPINGER und

von HESS (zitiert nach ⁷⁹) prägten auf der Suche nach einer genaueren Definition des vegetativen Geschehens die Begriffe Sympathicotonie und Vagotonie. Die beiden Worte sind weder überholt noch abgeschafft, nur ihre Ausschließlichkeit wurde eingeschränkt. Es gibt keinen Menschen, der in seinem Leben dauernd nur vagotonische oder sympathicotonische Zeichen bietet. Aber man kann sagen, daß es Störungen, beispielsweise auf dem Höhepunkt der Fieberphase gibt, in der das ergotrope-sympathicotone Stadium vorliegt und andererseits Veränderungen, bei denen die trophotrope-vagotone Seite im Vordergrund steht, so in der Rekonvaleszenz. Und sicher gibt es auch Menschentypen, die mehr auf die trophotrope Seite neigen, so der etwas blasse Hypotoniker mit verlangsamter Senkung, einer relativen Lymphocytose und einer Neigung zur Hypoglykämie, dem der kräftige und muskelstraffe Hypertoniker gegenübersteht ⁸⁰.

Eine unspezifische vegetative Abwehrleistung des Organismus wurde bereits 1928 von CANNON (zitiert nach ⁸²) beschrieben und zwar in Form einer Notfallsreaktion des sympathicoadrenalen Systems. HOFF betonte dann die Mehrphasigkeit dieser Abwehr und bezeichnete sie als "vegetative Gesamtschaltung", die vom Zwischenhirn, bzw. Zwischenhirn-Hypophysen-System gesteuert wird. Er trennte die Kampfphase mit gesteigertem Sympathicotonus von der Heilphase mit Überwiegen des Vagotonus. SIEDECK (zitiert nach ⁸¹) setzte dieser Einteilung noch die vagotone Vorphase als Stadium der "Bereitstellung" voraus, so daß man jetzt von einem "vegetativen Dreitakt" spricht. Interessant ist, daß sich auch die Selye'schen hormonellen Stadien - Alarmreaktion, Widerstands- und Erschöpfungsphase - mit der vegetativen Seite in Beziehung setzen lassen.

PERGER ^{81, 82} ist vor allem die genauere Kenntnis über den Phasenverlauf zu verdanken. Er hat an Hand humoraler Veränderungen mit Hilfe des Cholesterin- und des Ionenstoffwechsels (Calcium, Magnesium und Phosphor) den Ablauf der normalen Abwehrreaktionen und der pathologischen Entgleisungen bei akuten Erkrankungen nachgewiesen. Komplizierter liegen die Verhältnisse bei den chronischen Erkrankungen, da hier ein Funktionswandel vorliegt. Darunter wird eine krankhafte Veränderung der vegetativen Reaktionsfähigkeit verstanden, d.h. es können unerwartete "Stressantworten", z.B. im akuten Schub einer chronischen Polyarthrititis, auftreten.

Es würde im Rahmen dieser Arbeit zu weit führen, eine genaue Darstellung sämtlicher Veränderungen zu geben. Zusammenfassend verlaufen nach PERGER die Abwehrvorgänge im Organismus in 2 Schichten; die erste Schicht kennzeichnet ein reicher Wechsel im Ionen- und Fettstoffhaushalt, während die zweite Schicht etwas eintöniger verläuft und durch den Eiweißstoffwechsel bestimmt wird. PERGER zieht daraus den Schluß, daß der Typ einer Erkrankung, sei sie exsudativ, proliferativ, ataktisch oder anaphylaktisch, nicht vom Eiweißstoff-

wechsel, sondern vom Ionen- und Fettstoffwechsel abhängig ist. Er rechnet letzterem vegetative Funktionen zu ^{81, 82}. Nach dieser Meinung könnte man auch die Verhinderung der Heilung rheumatischer Erkrankungen erklären, da es trotz ausreichender oder sogar überschießender Antikörperbildung (Eiweißstoffwechsel) nicht zur Immunität kommt, weil die vegetative Abwehr entgleist ist.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist in diesem Zusammenhang die Feststellung HOFF's ⁸⁰, daß das Zentrum von der Peripherie und die Peripherie wiederum vom Zentrum aus gesteuert wird. Tritt eine einseitige Bevorzugung dieses Funktionskreises ein, so würde dies im Rahmen vegetativer Regulationen in eine Sackgasse führen.

Abschließend ist zu sagen, daß die Reaktionsfähigkeit auf die verschiedenen Belastungen einerseits abhängig ist von der jeweiligen Ausgangslage der vegetativen Gesamtschaltung, also, da im Leben jedes Menschen sich mehr oder minder eine sympathicotone Phase mit einer vagotonen ablöst, davon, in welchem Stadium die Noxe ihn trifft. Andererseits ist der Grad der Belastung von großer Bedeutung und schließlich bildet noch die Art der Belastung - akut, entzündlich oder chronisch akut bzw. subakut - einen weiteren wichtigen Faktor.

Wird nun die Reaktionsfähigkeit speziell des Rheumapatienten getestet, so zeigt sich ein wesentlicher Punkt: es ergeben sich unterschiedliche Reaktionsabläufe für verschiedene Rheumaformen. So geben z. B. Arthrosekranke mit besonderem Befall der großen Gelenke ziemlich stabile Reizantworten - ähnlich den Normalpersonen - während Patienten mit Spondylopathien, besonders mit C-Syndromen (vegetative Komponente!) wesentlich labiler reagieren. Der Kranke mit primär chronischer Polyarthrititis zeichnet sich durch große Schwankungen in beiden Richtungen aus dem Normbereich aus. Allerdings erstarren Spätformen in ihren neuro-humoralen Funktionen.

An Hand von Belastungsversuchen mit Keimen einer Autovakzine an Gesunden und Rheumatikern kam PERGER (zitiert nach ⁸³) zu dem Schluß, daß sich beim Rheumatiker mit 1/50 der Normaldosis der gleiche Vorgang auslösen läßt wie bei Gesunden mit der Normaldosis. Zu starke Belastung führt zu Abwehrentgleisung oder gar zu Abwehrerstarrung.

Nach PERGER sollen die bekannten Rheumamittel, wie Salicylate, Gold, Cortison etc., nicht zu einer Wiederherstellung normaler Abwehrfunktionen führen, sondern sie versetzen den Organismus in das Prodromalstadium der Abwehr - in die Schockphase - und sind somit in der Lage, die akuten Erscheinungen und eventuellen Gewebszerstörungen zu verhindern ⁸³.

Die Stressantwort des Rheumatikers ist also nicht nur von der Stärke und Dauer der Einwirkung eines Stressors abhängig, sondern auch von der Art seiner

rheumatischen Erkrankung. Leider ist es nicht möglich, die Belastbarkeit durch einen geplanten Therapiestress genau zu bestimmen.

Die psychischen Einflüsse

Die bisherigen Ausführungen waren unvollständig, wurde die psychische Seite der rheumatischen Erkrankungen nicht berücksichtigt. Zuerst darf ganz allgemein gesagt werden, daß es schlechthin eine Ansprechbarkeit gewisser Organsysteme auf Affekte gibt, die unabhängig vom speziellen psychologischen Inhalt sind. Es ist bekannt, daß z. B. Trauer, Angst, Freude und sexuelle Erregung auf Herz und Atmung im Sinne einer Frequenzsteigerung wirken. Es ist aber auch erwiesen, daß spezielle Affekte auf spezielle Organsysteme Einfluß besitzen. So ist der Innenzustand "Spannung" und "Lösung" aufs engste verbunden mit Spannungs- und Lösungszuständen der willkürlichen Muskulatur⁷⁴. Geht man von dieser Tatsache aus noch einen Schritt weiter, so ist eine außerordentlich nahe Verwandtschaft zwischen diesen beiden Gemutsbewegungen und jenen Erlebnisweisen zu erkennen, die nach SCHULZ-HENCKE⁸⁴ "retentiv" genannt werden, also jene Erlebnisabläufe, für die das Sichzurückhalten, Sichanspannen im Gegensatz zum Sichhingeben, Sichverströmen charakteristisch ist. Offenbar liegt in dieser Koppelung von motorischer Reaktion und affektiven Innenzuständen eine biologische Konstante. Jetzt handelt es sich aber im Unterschied zum vorhergehenden nicht mehr um einen Affekt schlechthin, sondern um einen ganz bestimmten. Es ist das retentive oder das hingebungsvolle Erleben, das unsere willkürliche Muskulatur in Spannung oder Lösung versetzt⁸⁵. Kommt es nun zu einer so schweren Störung dieser psychophysischen Koppelung, daß das dahinterliegende Antriebsleben so gehemmt wird, daß eine neurotische Struktur entsteht, so bleiben Reste des ehemals vollerlebten Antriebsbedürfnisses zurück. Dies wird nach SCHULZ-HENCKE⁸⁴ als die neurotische Struktur bezeichnet. Bei der sogenannten Organauswahl schlägt diese nun den Weg ein, der durch die praeformierte psycho-somatische Korrelation vorgezeichnet ist.

Das "retentive Antriebsleben" genauer zu definieren, bzw. auf die Entwicklung des Antriebslebens vom Kleinkind an näher einzugehen, würde im Rahmen dieser Arbeit zuweit führen. FREUD (zitiert nach⁷⁴) hat es erstmalig mit dem Begriff des analen Antriebslebens definiert.

Wichtig erscheint in diesem Zusammenhang, daß ein retentiv gehemmtes Kind, das eine zurückhaltende und reservierte Position bezogen hat, sich in einer feindseligen Abwehr befindet, d. h. eine Verteidigungshaltung einnimmt. Dies wiederum besagt, daß, wie wir es bei Boxern, Ringern oder Kämpfenden überhaupt beobachten können, die Schulter-Nacken-Muskulatur und die untere Rückenpartie sich in einem gesteigerten Spannungszustand befindet. Im Gegen-

satz zu dieser körperlichen "Haltung" zeigt sich psychisch eine paradox erscheinende Willigkeit, ein Sich-Fügen und Dienen ⁷⁴.

CREMERIUS ⁷⁴ schreibt dazu: "Es ist Tatsache, daß ein solch retentiv gehemmtes Kind, das anscheinend sein Problem gelöst hat, diese Lösung mit dem Verlust von Freiheit und der Fähigkeit bezahlt, die erforderlich ist, die folgenden Entwicklungsphasen adaequat zu meistern, wie in einem Korsett, wie eingepanzert in feindselige Abwehr kann es nun nicht die motorischen expansiven und aggressiven Antriebsbedürfnisse realisieren". Aus so einem Wesen entwickelt sich ein "Vermeider", wie HERZOG-DÜRCK (zitiert nach ⁷⁴) es ausdrücken. Dabei sind jedoch verschiedene Unterschiede festzustellen; tritt z. B. die Hemmung mehr in der Phase des retentiven Antriebslebens oder in der des aggressiv-geltungsstrebigen Handelns ein, in der also ein Kind einen expansiven-motorischen Entladungsdrang empfindet, so reagiert der Körper mit einer Zwangsneurose oder in Form von Muskelspannungen oder - als Restzustände verdrängter und verstümmelter Handlungsimpulse - in Stottern, Tick, motorischer Unruhe, in vasomotorischen und muskulären Paroxysmen. Scharfe Trennungen lassen sich jedoch nicht durchführen, im Leben bestehen eben zumeist fließende Übergänge. Sehr viel spricht jedoch für den Versuch einiger Autoren, die Frage zu klären, warum drei- bis viermal so viele Frauen an rheumatischen Prozessen erkranken als Männer. Sie kommen zu dem Ergebnis, die Ursache könnte darin liegen, daß Altern zwar das retentive Antriebsleben beider Geschlechter gleichermaßen unterdrücken, jedoch das motorisch-aggressiv-geltungsstrebige weit mehr bei Mädchen als bei Jungen ⁷⁴.

Zusammenfassend kann man also sagen, daß beim gesunden Menschen dauernd geistige, insbesondere aber affektive Vorgänge die Spannung der Skelettmuskulatur erhöhen, ohne daß sein Bewußtsein davon besonders Kenntnis nimmt. Der Rheumapatient "verarbeitet" diese Impulse jedoch in pathologischer Weise. Psychosomatische und korrelationsphysiologische Untersuchungen konnten übereinstimmend verdeutlichen, daß auch psychische Motive für die Aetiologie von Wichtigkeit sind. Von den pathologischen Spannungszuständen der Muskulatur führt über die verschiedenen Phasen einer funktionellen Betriebsstörung der Weg schließlich zur morphologisch faßbaren Gelenkstörung ⁷⁴.

Im Zusammenhang mit dem retentiven Antriebsleben bleibt immer noch die Frage offen, warum hier die Muskulatur erkrankt und nicht andere Organe befallen werden, warum z. B. nicht Darmerkrankungen oder Zwangsneurosen ohne klinisch manifeste Organsymptome entstehen. In letzter Zeit wurden vor allem über die Impulsverarbeitung beim Rheumatiker Beobachtungen angestellt, die man mit Impulsverarbeitungen bei anderen Störungen aus dem retentiven Antriebsleben zu vergleichen sucht. Eine Lösung dieses Problems wäre vor allem auch von therapeutischer Seite her zu begrüßen ⁷⁴.

Allgemeines

Die Probleme des Rheumatismus werden immer - von welchem Gesichtspunkt man sie auch immer betrachtet - vom Problem der Durchblutungsstörungen begleitet. FEYRTER⁸⁶ erläutert den Begriff der "peripheren Durchblutungsstörung", der auf einer Vereinbarung beruht, wie folgt: "Er umfaßt jene Abwegigkeit der Durchblutung von Geweben (hauptsächlich der Gliedmaßen), die nicht auf einem Versagen der treibenden Kräfte des Herzens und der großen Gefäße, sondern auf einer Erkrankung der peripheren Gefäße, hauptsächlich der Gliedmaßen, selbst beruht, sei es der Arterien oder Venen, sei es der Kapillaren oder aller dieser Gefäßgebiete zusammen".

Durch die Angiographie ist es möglich geworden, diese Durchblutungsstörungen zu zeigen. RATSCHOW⁸⁷ bezeichnete auf dem Internationalen Angiologenkongreß 1962 in Darmstadt die Angiographie als ein eigenes Gebiet der Medizin, das aber kein neues Spezialgebiet mit der Gefahr "fachlicher Abspaltung" sei, sondern vielmehr eine Grundlagenwissenschaft, von der aus man fast alle medizinischen Probleme erörtern könne. Zur Ätiologie und Pathogenese der Angiologie ganz allgemein meint RATSCHOW, daß die arteriellen Verschlußherde - sowohl bei der Angiitis, als auch bei der Arteriosklerose - eine eigene Pathogenese besitzen, in der vor allem örtliche Auflösungen der Elastika bei Hypoxämie der Gefäßwand die entscheidende Rolle spielen.

KLINGE (zitiert nach⁸⁸) untersuchte die pathologisch-anatomischen Veränderungen am Gefäßsystem und fand, daß dieses bei Polyarthritiden in den verschiedensten Organen alteriert ist. Diese Befunde wurden von einer Reihe anderer Autoren bestätigt, so die Auflockerung der Intima mit mucoider Verquellung von FAHR (zitiert nach⁹⁰), die Verdickung der Gefäßwand von KESTLER (zitiert nach⁸⁷) und eine fibrinoide Verquellung von van GLAHN und PAPPHEIMER (zitiert nach⁸⁸). BROGSITTER (zitiert nach⁸⁸) konnte Gefäßverschlüsse mit Heberdeen'schen Knoten feststellen. RATSCHOW⁸⁹ fand bei Rheumatikern einen erhöhten Arteriolenasmus und bezeichnete ihn als den sogenannten "Sperrtyp". KREINDL, PÄRTAS und SCHMIDT (zitiert nach⁸⁸) wiesen mittels Rheographie einen erhöhten Sympathicotonus der Gefäße nach.

Beim akuten Schub von Polyarthritiden zeigt das Angiogramm eine starke Strömungsverlangsamung mit enggestellten und geschlängelt verlaufenden Arterien, so daß sogar manche arteriellen Gefäßnetze sich gar nicht darstellen lassen. Dies gilt in gleicher Weise für die Venen, was auf einen verzögerten Abfluß in den venösen Schenkel hinweist. Demgegenüber ist der Blutstrom bei Patienten, bei denen der akute Schub schon einige Wochen zurückliegt, nicht mehr so hochgra-

dig verlangsamt, so daß jetzt sogar die Venen zum Teil darstellbar sind. Bei den Fällen von chronischer Polyarthrit ist eine enorme Überfüllung der Venen besonders auffallend. Hier ist das venöse Netz mit Kontrastmitteln bereits strotzend gefüllt, während sich gleichzeitig auch noch die Arterien darstellen lassen. Der Abfluß aus den Venen erfolgt somit äußerst langsam. Im Laufe der Zeit normalisiert sich dieser Zustand wieder, eine völlige Wiederherstellung konnte jedoch nicht festgestellt werden. Wird dieses bereits abnorm reagierende Gewebe von einem neuen akuten Schub getroffen, so sind die Auswirkungen erheblich schwerwiegender und die Wiederherstellung wird noch geringer sein. Die Folge ist eine immer schlechtere Versorgung der peripher gelegenen anatomischen Gebilde ⁸⁸.

Man kann heute mit Sicherheit annehmen, daß schon lange vor dem Befall von rheumatischen Erkrankungen, d.h. vor dem vom Patienten als Krankheit empfundenen Zeitpunkt, die peripheren Gefäße eine abwegige Reaktionsart zeigen, die als ungewöhnliche Bereitschaft zur Enger- oder Weiterstellung in Erscheinung tritt. Zu diesem Zeitpunkt ist pathologisch-anatomisch noch nichts festzustellen, obwohl bereits eine oder mehrere der im ersten Teil der Arbeit aufgeführten Veränderungen (Hyaluronsäure - Hyaluronidase - Gleichgewichtsstörung, ein labiles hormonelles Geschehen oder ein Vegetativum mit veränderter oder gestörter Reaktionslage) vorhanden sind. Erst wenn die oben angeführten Momente ein solches Ausmaß erreichen, daß es zu einer gesteigert krankhaften Durchlässigkeit der Endothelschranke kommt oder wenn zu diesen Faktoren als vierter Punkt der Infekt mit all seinen Folgen hinzukommt, dann führt - all dies zusammen - zu einem entzündlichen Geschehen, das nun auch morphologisch faßbar ist und das die periphere Durchblutung mehr oder weniger, schließlich aber bis zum Ausmaß einer Katastrophe behindert.

Infekt

Wie spielt sich nun ganz allgemein eine Entzündung ab? Bekanntlich ist die Definition sehr umstritten. TERBRÜGGEN ⁹⁰ versucht es so zu deuten, "daß es sich um eine Reaktion der Gefäße und des Bindegewebes handelt, die zu vermehrter Permeabilität, zu Exsudation und Insudation und eventuell zur Neubildung von zelligen Elementen im Bindegewebe führt". Im Falle der Herzklappen, die ja keine Gefäße besitzen, stellt die Klappe selbst, sozusagen in einem blutgefüllten Hohlraum eine allseits umspülte Gefäßwand dar, wo sich dann durch eine Permeabilitätssteigerung des Endothels und Bindegewebes der Klappen die Insudation vollzieht.

Lokal kommt zu der zelligen Reaktion, zu der erhöhten Permeabilität der Grenzflächen eine Verschiebung des Ionenmilieus, eine Veränderung des Enzym-

gehalten und ein Auftreten gefäßaktiver Stoffe, wie z. B. Histamin. Als allgemeine Reaktion tritt eine Verschiebung des weißen Blutbildes und des Bluteiweißes ein, eine vegetative Fehlinnervation der Gefäße, eine Störung im Nebennieren-Hypophysensystem usw.

Im Rahmen des rheumatischen Geschehens bildet der Infekt einen wichtigen aetiologischen Faktor. 1909 begründete PÄSSLER (zitiert nach ⁹⁴) zum ersten Mal in einem Vortrag auf dem Deutschen Internistenkongreß in Wiesbaden die Lehre von der Fokalinfection. Kurze Zeit später riefen in Amerika der Internist HUNTER (zitiert nach ⁹⁴), etwas später der Physiologe FISCHER durch ihre Ansichten über die Zusammenhänge zwischen Zahnherden und Allgemeinerkrankungen verschiedenster Art eine Revolution im Lager der Zahnärzteschaft hervor. Dieser Radikalismus verursachte eine ungeheure Welle von Zahnextraktionen. Erst langsam beruhigten sich die Gemüter und man begann mit systematischen Überprüfungen. Zunächst wurde von einer "oralen Sepsis" gesprochen, BILLING (zitiert nach ⁹⁴) ersetzte diesen Ausdruck dann durch Fokalinfection. Heute schränkt man ihn noch mehr ein und gebraucht dafür "Herderkrankungen". Es erwies sich nämlich bald, daß keine Infektionserreger im Blut und in den befallenen Secundärorganen zu finden waren. ROSENOW (zitiert nach ⁹⁴) wollte dies und darüber hinaus eine besondere Affinität der Erreger für bestimmte Organe beweisen, aber es gelang nicht. v. ALBERTINI und GRUMBACH (zitiert nach ⁹⁴), die die allergischen Vorgänge beim Rheumatismus strikt ablehnten, wollten auf Grund ihrer Tierversuche nachweisen, daß für das Zustandekommen der in Frage stehenden Erkrankungen die "primäre Keimverschleppung" verantwortlich ist. Darunter ist zu verstehen, daß "geschwachte oder virulenzgedrosselte" Erreger im Blut und Gewebe zugrunde gehen. RÖSSE prägte in diesem Zusammenhang den - nicht sehr glücklichen - Begriff einer "forme fruste" der Sepsis; denn nur sehr selten kommen einmal eitrige Metastasen bei echter Streuung vor, die an einer allerdings vorgeschädigten Herzklappe (BÖHMIG (zitiert nach ²³)) oder im serös entzündlichen Myokard zu bakterieller Besiedlung führen können.

Als bewiesen war, daß der Rheumatismus keiner Infektionskrankheit, wie etwa Typhus oder Pocken entsprach, entwickelte man den Begriff der "fokalen Toxikose", d. h. also, daß aus den Herden Toxine in den Körper gestreut werden. SLAUACK ⁹¹, einer der Hauptverfechter dieser Theorie, nahm dabei an, daß die Toxine auf dem nervalen Weg zum Rückenmark die Fernwirkungen auslösen. Auch diese Theorie wurde in ihrer ursprünglichen Formulierung fallengelassen.

Im Laufe der wissenschaftlichen Untersuchungen stellte sich heraus, daß das Fokalgeschehen zwar einen wichtigen aetiologischen Faktor darstellt, einem Fokus allein aber wahrscheinlich die Auslösung des Rheumatismus nicht gelingt; sollte er aber doch damit Erfolg haben, - und das ist von äußerster Bedeutung - so wird das rheumatische Geschehen eines Tages selbständig und ist auch dann

nicht durch die radikalste Fokalsanierung zum Stillstand zu bringen⁹². Diese Beobachtungen forderten die Überprüfung der pathogenetischen Situation der Fokallehre im Hinblick auf eine vermutete Sensibilisierung. Die typischen allergischen Phänomene, wie man sie bei den echten Allergien (z. B. Asthma bronchiale, das Quincke'sche Oedem, die Urticaria) findet, waren beim Krankheitsbild der Fokalinfektion nicht vorhanden.

Allergie - Autoallergie

v. MÜLLER (zitiert nach²³) wies bereits 1913 in London auf die Ähnlichkeit der Serumkrankheit mit dem akuten Gelenkrheumatismus hin. v. PIRQUET (zitiert nach⁶³) führte dann im Zusammenhang mit eben dieser Krankheit den Begriff der Allergie ein⁶³. WEINTRAUD (zitiert nach²³) machte auf Grund seiner Untersuchungen eine Anaphylaxiereaktion für das Zustandekommen des rheumatischen Krankheitsbildes verantwortlich. Die experimentellen Befunde KLINGE's, VAUBEL's, BIELING's, EPPINGER's u. a. (zitiert nach²³), die mit eiweißhaltigen Substanzen, Serumeinspritzungen, Allylformiat usw. sowohl im Herzmuskel, den Klappen wie in den Zwischengelenken ähnliche Knötchenbildungen erzeugten, wie sie charakteristisch für den Rheumatismus sind, legten die Vermutung nahe, daß diese Prozesse sich in mesenchymalen Organen abspielen würden. Damit zählte der Rheumatismus sicher zu den allergischen Krankheiten, man fand dafür den Begriff der Fokalallergie⁹³. Richtig ist, daß beim Gelenkrheumatismus sich immunologische Vorgänge abspielen, die sowohl für die akute Polyarthrititis wie auch in anderer Form für die chronische Arthritis eine charakteristische Änderung der entzündlichen Reaktivität des Bindegewebes und seiner Abkömmlinge erkennen lassen.

PARADE⁹⁴ vertritt die Ansicht, daß nach Möglichkeit die Definition von PÄSSLER beibehalten werden soll, "wonach es sich um einen abgekapselten Herd handelt, in dem verschiedenste Erreger, besonders diejenigen der Mundhöhle wie in einer Truhe eingeschlossen sind, umgeben von einem lebendigen Wall, der die Abschirmung gegenüber dem übrigen Organismus herstellt". Nach dieser Definition ist es vorstellbar, daß von einem solchen Herd aus in Abständen immer wieder Stoffe in den Organismus gelangen können, die zu einer Sensibilisierung führen. Diese veränderte Reaktionsform des Organismus ließ die Bezeichnung Allergie entstehen. Früher verstand man darunter Anergie, Hypergie und Hyperergie gegenüber der Normergie. Jetzt ist man dazu übergegangen, die Hyperergie mit der Allergie zu identifizieren⁹¹.

Man kann zusammenfassend über die Herdinfektion sagen, daß die bakterielle Theorie mit Ausnahme der sehr seltenen echten fokalen Sepsis, die jedoch nicht direkt zu den Herderkrankungen zu rechnen ist, heute weitgehend verlassen worden ist. Jedoch spricht vieles dafür, daß ein Herd an den Zähnen oder

Mandeln, der zu bestimmten Fernkrankheiten führt, als Sensibilisator (im Sinne der Allergie) wirksam ist. Die statistisch schlechten Herdsanierungsergebnisse - RATSCHOW (zitiert nach ⁹³) glaubt an mindestens 75 % Mißerfolge - bestätigen diese Tatsache.

Wie entsteht nun die allergische Reaktion? Allergie heißt wörtlich Andersempfindlichkeit, wobei sie, wie schon gesagt, auf die Stufe der Hyperergie gestellt wird ⁹¹. Es wurden eine Menge Allergiehypothesen ausgearbeitet, wovon heute eigentlich nur mehr zwei Gültigkeit haben; die Theorie von der Abwehrwirkung und die Theorie von der zell- und gewebescheidigenden Wirkung der allergischen Reaktion. Beide bestehen gleichzeitig zu Recht, wobei aber letztere sicherlich die wichtigere ist, beruhend auf dem Wissen des fermentativen, zellzerstörenden Charakters des Reagins, das entweder mit dem allergischen Antikörper identisch ist oder doch gemeinsam mit ihm auftritt. Ganz allgemein versteht man unter einem allergischen Antigen oder Allergen jegliche körperfremde Substanz, die - wie die Antigene der Infektionserreger - die Ausbildung spezifischer allergischer Antikörper bewirken. Nach ihrem Invasionsweg werden fünf verschiedene Arten von Allergenen unterschieden; die Inhalations-, die nutritiven, die Kontakt-, die Injektions- und die endogenen Allergene. Besondere Bedeutung besitzen vor allem letztere, welche Stoffwechselprodukte darstellen, die im Körperinneren aus Bakterien infektiöser Herde entstehen. Es kann sich auch um Produkte ihrer Reaktionen mit dem Wirtsorganismus einerseits handeln, andererseits aber auch um Autoallergene, die bei chronisch-entzündlichen und degenerativen Krankheiten im betroffenen Gewebe durch fermentativen Abbau entstehen ⁹³.

Jedes Allergen besitzt die Fähigkeit der Sensibilisierung, d.h. der Ausbildung von spezifischen, ausschließlich dem betreffenden Allergen zugehörigen Antikörper. Der Vorgang spielt sich in einer Zeitspanne von acht bis zwölf Tagen in den mesenchymalen Geweben ab, vor allem in den Blut- und Lymphgefäßen und in den Milzendothelien, aber auch in frei beweglichen Zellen, z.B. in den Bluthistiocyten. Man vermutet, daß bei der Antikörperbildung keine Neubildung, sondern nur eine Umwandlung von Proteinen stattfindet, da Antikörper und Allergen sich durch oft nur geringfügige chemische Änderungen der Seitenketten unterscheiden. Die Antikörper besitzen Eiweißcharakter und sind an die γ -Globulinfraktion, gelegentlich auch an die β -Globuline und Tiseliuskomponente des Blutplasma gebunden ⁹³. Dabei ist von Bedeutung, daß nicht nur freie humorale Antikörper in der Blutbahn kreisen und bis heute wurde noch nicht bewiesen, daß diese zirkulierenden Antikörper auch pathogen wirksam sind; vielmehr ist der größere Anteil als fixe selbständige Antikörper für die immun-pathogenetischen Auswirkungen verantwortlich. Ihr Nachweis schließt vielleicht auch das Problem der Organlokalisation ein. Im Vergleich zu den diagnostisch-immu-

nologischen Untersuchungsmethoden ist der Nachweis dieser im Gewebe fixierten Antigenwirkungen ungleich schwieriger ⁹⁵.

Wie bekannt ist, entsteht nach der Ausbildung der Antikörper nach erneuter Invasion des spezifischen anregenden Allergens eine Allergen-Antikörper-Reaktion. Zwar wird durch diesen biologischen Vorgang das schädliche Allergen durch seine chemische Bindung neutralisiert und unschädlich gemacht, aber hierbei werden wiederum körperfremde, histaminähnliche H-Substanzen frei, die im Sinne einer schweren Schädigung des betreffenden Organgewebes wirken, eben im Sinne einer allergischen Krankheit ⁹³.

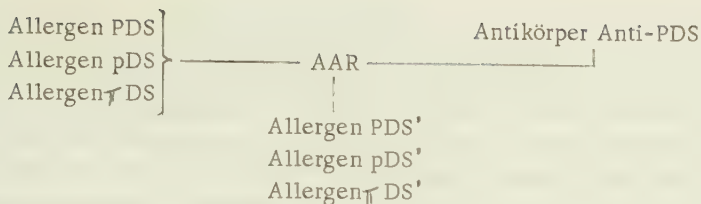
Dabei ist folgendes zu beachten, daß nämlich als Träger der Allergene nicht nur die klassischen Foci der Zähne, Tonsillen, Nasennebenhöhlen, Gallenblase, Appendix, Sexualorgane und Blutgefäße in Frage kommen, sondern daß auch die intakte Mundschleimhaut, die ja reich an β -A-Streptokokken ist, dazu gezählt werden muß. Die Erfahrung hat gezeigt, daß ein ganz banaler Rachenkatarrh zum mindesten eine Reaktivierung latenter rheumatischer Prozesse bewirken kann. Nach SIEGMUND (zitiert nach ⁹³) können sogar sterile Gewebsalterationen und sogar stumme Herde, die klinisch nicht nachweisbar sind, dafür verantwortlich gemacht werden. Auch zahnärztliche Desinfektions-, Füll- und Prothesenmaterialien besitzen als Allergenträger Bedeutung ⁹³.

Als Allergenbildner, die eben vor allem in den klassischen Foci zu finden sind, kommen in erster Linie die Gruppen A, C und G der β -hämolytischen Streptokokken in Frage, wobei die Streptokokken mit dem Gruppenantigen A die maßgebende Rolle spielen ^{96, 97}. Sie besitzen nach PACHE (zitiert nach ⁹³) ein besonders eigenartiges "Allergenmosaik". Allen drei Stämmen gemeinsam ist das sauerstoffempfindliche Streptolysin O, das die Antistreptolysinbildung hervorruft. Hämolisierende Streptokokken, die kein sauerstoffempfindliches Streptolysin O besitzen, sind nicht zu diesen drei Gruppen zu rechnen. Die Streptokokken produzieren folgende Wirkstoffe von antigener Eigenschaft, gegen die sich dann im Serum des Patienten Antikörper bilden: das Streptolysin, die Streptokinase und die Hyaluronidase. Der Nachweis des Streptolysins zeigt die klinisch wertvollsten Ergebnisse. Es wirkt als sogenanntes Vollallergen und regt einen abwehrbereiten Organismus in fast 90 % der Fälle zur Bildung des spezifischen Antikörpers Antistreptolysin an. Allerdings wird die Bewertung der im menschlichen Serum enthaltenen Antistreptolysineinheiten dadurch erschwert, daß von Geburt an jede Erkrankung durch hämolysierende Streptokokken der Gruppen A, G und human C eine Antistreptolysinbildung auslöst und ein neuer Streptokokkeninfekt mit einem individuellen, bereits vorhandenen Antistreptolysinwert beginnt, der ungefähr dem statistisch ermittelten "Normalwert" der betreffenden Altersgruppe entspricht ⁹⁸. Wichtig, aber in großem Umfang leider

nicht durchführbar, wäre die Kenntnis des Antistreptolysintiters vor oder im Beginn einer Erkrankung; denn durch weitere Bestimmung im Verlauf der Erkrankung könnte man exakte Schlüsse ziehen. Als Titersteigerungen oder -abfälle gelten Unterschiede von $\pm 30\%$ ⁹⁶. Kindliche Patienten besitzen eine Altersabhängigkeit des "Normaltiters". Die letzten Untersuchungen ergaben, daß der Antistreptolysingehalt des Blutes nach der Geburt absinkt, um bis zur Pubertät wieder zu steigen. Angeblich sollen klimatische Einflüsse eine Rolle spielen; denn es wurden in nördlichen Breitengraden höhere Werte als in südlichen Gegenden nachgewiesen. Diskutiert wird im Augenblick noch der Einfluß gewisser Therapeutica auf die Antistreptolysinbildung. WEINSTEIN und TSAO, KILBOURNE und LOGE, BROCK und SIEGEL (zitiert nach ⁹⁸) glauben durch Penicillin die Antistreptolysinbildung unterdrücken zu können. Im Gegensatz dazu stehen FABERI, JEMOLO und SERVI (zitiert nach ⁹⁸), die jegliche Beeinflussung durch Antibiotica ablehnen. Durch ACTH und Cortison wollen HOLLINGER, HOLZER und Mitarbeiter, LANZA und Mitarbeiter (zitiert nach ⁹⁸) die Antistreptolysinbildung unterdrücken, was jedoch von SCHIFFARTH, LEGLER und BERG, HALM u. a. (zitiert nach ⁹⁸) wiederum bestritten wird.

Von großer Bedeutung für die Rheumagenese im Zusammenhang mit der Allergie ist die Tatsache, daß alle Gruppenantigene niemals eine antiinfektiöse Immunität bewirken, sondern nur für allergische Sensibilisierung verantwortlich sind. Unter dem Einfluß des Fokus wird also eine potentielle Bereitschaft zur allergisch-rheumatischen Entzündung geschaffen, die außerdem noch durch die Möglichkeit einer parallergischen Reaktion gesteigert wird. Dagegen ist der Infektionsschutz immer streng typenspezifisch, d. h. auf jeden einzelnen der 43 bis jetzt bekannten Streptokokkentypen spezifisch ausgerichtet ⁹³.

Große Wichtigkeit in der Rheumagenese kommt weiterhin auch dem Problem der Parallergie zu. Darunter ist die Fähigkeit des allergischen Antikörper zu verstehen, nicht nur mit seinem spezifischen Allergen, sondern auch mit anderen, ähnlichen Allergenen zu reagieren und eine Antigen-Antikörper-Reaktion auszulösen. Dies ist dadurch zu erklären, daß die allergische Reaktion nicht vom Gesamteiweißmolekül des Vollallergens, sondern von seiner determinanten, prosthetischen Gruppe abhängig ist. Diese determinante Allergenmolekülgruppe ist identisch mit dem sogenannten Halbantigen, dem Hapten, das für den homologen spezifischen Antikörper als Rezeptor dient. An Hand einer schematischen Darstellung (nach DITTMAR ⁹³) soll dieser Vorgang kurz skizziert werden:



P, p und π stellen verschiedene Trägerproteine dar, die die haptene Substanz S als Rezeptor tragen. Im Organismus entwickeln sich nun die Antikörper Anti-PDS, Anti-pDS und Anti- π DS, die mit den sie induzierenden Allergenen im Sinne der Allergen-Antikörper-Reaktion wirken. Die gemeinsame haptene Gruppe S ist für die Bindung verantwortlich. Der Antikörper PDS ist infolge der gemeinsamen S-Gruppe fähig, sowohl das Allergen PDS, als auch das Allergen pDS, wie auch π DS zu binden, ein Beweis dafür, daß die Antikörper polyvalent sind. Aber trotz der Identität der Trägerproteine ist der gleiche Antikörper nicht in der Lage mit Allergenen von der Formel PDS', pDS' bzw. π DS' zu reagieren, da hier S', eine zu S nicht passende haptene Gruppe, vorliegt⁹³. Aus dieser kurzen Skizze wird die Gruppenreaktion der allergisch-rheumatischen Antikörper mit sämtlichen Streptokokkenallergenen ohne weiteres verständlich.

Die rheumatische Organmanifestation wird durch eine Gruppenreaktion mit Haptenbindung bedingt. Darin ist sie nicht streng eiweißspezifisch und weicht in diesem Sinne von den klassisch allergischen Krankheiten ab. Dies bedeutet eine der Hauptschwierigkeiten in der Beurteilung der rheumatischen Prozesse, vor allem aber auch der Rezidive. Man versucht letztere so zu verstehen: die allergisch-rheumatischen Antikörper können nicht nur mit den bis jetzt bekannten 43 Streptokokkenallergenen gruppenweise reagieren, sondern darüber hinaus auch mit allen Autoallergenen, sofern nur ihre unspezifischen haptenen Molekülgruppen identisch sind. Da aber Autoallergene überall und zu jeder Zeit in großen Mengen im Körper entstehen, wenn körpereigenes Gewebe bei entzündlichen, degenerativen oder traumatischen Prozessen zugrunde geht, so bieten sich für die Allergen-Antikörper-Reaktionen unvorstellbare Möglichkeiten. Das rheumatische Rezidiv kann also nicht nur durch jede erneute Allergenaus-schüttung aus dem Fokus ausgelöst werden, sondern es kann auch durch jede Stresswirkung, jede Operation, jede Erkältung, jedes einfache Fieber, jedes Trauma, und jegliche Injektion körperfremder Eiweißstoffe entstehen⁹³. Das Phänomen der Autosensibilisierung bleibt vor allem der chronischen Krankheits-entwicklung zugeordnet und ist möglicherweise auch kausal für diese verantwort-lich^{95, 97}.

Zum Thema der Organwahl brachte CAVELTI (zitiert nach⁹⁸) interessan-te Versuchsergebnisse. Es handelt sich zwar, wie bei all diesen Versuchen, nur

um Modellversuche und die daraus gezogenen Schlüsse sind noch mit Vorsicht zu betrachten; im Zusammenhang mit der bereits angeführten Allergen-Antikörper-Theorie gewinnen sie jedoch an Wahrscheinlichkeit. CAVELTI zeigte nämlich, daß die gleichzeitige Verabreichung von Organeiweiß und Streptokokken, bzw. Streptokokkentoxinen nicht nur die Antikörperbildung gegen Streptokokken, sondern auch gegen das injizierte Organ bewirkt. Injiziert man z. B. Herzgewebe und Streptokokken, so wird vorwiegend das Herz erkranken, injiziert man Gelenkgewebe und Streptokokken, so entsteht unter anderem eine Arthritis. Man könnte daraus schließen, daß eine Kombination von Bakterientoxin und Organeiweiß in manchen Fällen die allergische Reaktion dort lokalisieren läßt, wo ein ähnliches Organsubstrat, wie das injizierte vorhanden ist.

So kann ganz allgemein bemerkt werden, daß die entzündliche Organerkrankung durch die Eigenart des betroffenen Organs ebenso entscheidend beeinflußt wird, wie durch die Eigenart des Krankheitsauslösenden Primärfektes einschließlich der ihm eigenen fermentativen und antigenen Besonderheit ^{95, 97}.

TERBRÜGGEN ⁹⁹ folgert daraus, "daß für eine Arbeitshypothese der Pathogenese des Rheumatismus mehrere Momente verantwortlich sind: eine Bindegewebsschädigung ganz unspezifischer Art, die eventuell zu einer allergischen oder pathergischen Reaktionsbereitschaft führt; außerdem Streptokokkeninfekte der Mundhöhle, die auf dem Hintergrund der Bindung von Autoantikörpern zu den rheumatischen Gewebsveränderungen führen". Er bezeichnet die Streptokokken als die Initiatoren, die Autoantigene als die Lokalisatoren des rheumatischen Geschehens, wobei alle entzündlichen Prozesse an Herz und Gelenken abakteriell sind.

Autoallergene und Autoantikörper werden im übrigen nicht nur für die Pathogenese des Rheumatismus verantwortlich gemacht, sondern können auch die akuten haemolytischen Anaemien, den Lupus erythematodes, eine akute Hepatitis und vielleicht sogar die multiple Sklerose verursachen.

SCHMENGLER stellte in diesem Zusammenhang fest, daß auch Lebercirrhosen "auf Grund eines allergischen Vorganges, wie er auch bestimmten Formen des Rheumatismus zugrunde liegt" entstehen können ⁸.

Zusammenfassend ist somit zu sagen, daß für das Verständnis des Rheumaproblems im Zusammenhang mit dem Infekt nicht nur die Tatsachen der bakteriellen Fokalstreuung, der Fokalttoxikose und der Fokalallergie, sondern vor allem auch die der Autoallergie zu berücksichtigen sind. In letzter Zeit sind vor allem durch die Beobachtungen HUNEKES (zitiert nach ⁹⁴) Bestrebungen im Gange, den rein humoralen Aspekt im Fokalgesehen, also den infektiösen, toxischen und allergischen Faktor, durch den neuralen zu ergänzen. Bereits 1934 ist SPERANSKY (zitiert nach ²) auf Grund der schon damals sehr großen Rheumalite-

ratur zu dem Ergebnis gekommen, daß alle bisherigen Erklärungsversuche der Infekththeorie bzw. der Allergie nicht befriedigen. Da weder Erreger, noch das für eine allergische Reaktionsweise erforderliche Toxin gefunden wurden, so folgte er, sei allein ein neurodystrophischer Prozeß als übergeordnetes pathogenetisches Prinzip anzusehen. Diese Theorie lieferte Anhaltspunkte für das Verständnis der Erregungsausbreitung über primär affizierte Segmente hinaus und zeigte deutlich die Rolle der Heilanaesthesia. In der Gesamtschau der Rheumaforschung wird ihr heute nicht mehr Platz eingeräumt, als eben einem Teilgebiet zukommt. Auch RICKER (zitiert nach ²) deutete den Rheumatismus als Erregungsäußerung des Zentralnervensystems, er erklärte z. B. das Fieber, die Schweißbildung, den Gelenkschmerz, eben alle Teilvorgänge des Rheumatismus als zentrale Genese. Er war seither den heftigsten Angriffen ausgesetzt. Richtig ist und wird von vielen praktischen Ärzten durch ihre Beobachtungen am Krankenbett bestätigt, daß unter Umständen ein Herd auch einmal auf neuralem Weg erhebliche pathogene Rückwirkungen auf den Gesamtorganismus und seine Teile hat. Im übrigen dürfte der Schwerpunkt der Störungen im Zusammenhang mit dem Nervensystem auf Seiten eines labilen Vegetativums liegen, wie das bereits im Kapitel der "Durchblutungsstörung vom vegetativen Nervensystem" her klarzumachen versucht wurde.

Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang, daß der Allergieformenkreis nach der vagotonischen Seite hin eingestellt ist, was therapeutische Bedeutung besitzt; denn es kommen da Sympathicotonica, wie Adrenalin, Ephetonin usw. oder eben vagolytische Stoffe in Betracht ⁸⁰.

Neuere Theorien

Immer wieder wurden - und werden wahrscheinlich noch lange - die verschiedensten Theorien über das Zustandekommen des Rheumatismus diskutiert, die eine über Gebühr betont, andere wiederum kaum beachtet. Aus dem Versuch, einen kurzen Überblick über die wichtigsten vorgetragenen Ansichten zu geben, wird ersichtlich, wie irrtümlich es ist, dieses biologische Problem von nur einer Seite aus definieren zu wollen. Das rheumatische Geschehen stellt vielmehr einen riesigen Komplex von Ursachen dar, von denen viele bereits gut bekannt sind, andere erst bewiesen werden müssen und wieder andere noch in völligem Dunkel liegen.

Leberfunktionsstörungen

Zur mittleren Gruppe zählt z. B. die Ansicht, daß eine Störung der Leberfunktion als aetiologischer Faktor in Frage kommt. Bisher steht fest, daß die Polyarthrit im Laufe der Zeit zu einer Leberschädigung führen kann, zumal das "Reaktionsorgan Leber" als Schockorgan geradezu exponiert ist. Diese Schä-

digung kann allerdings in den meisten Fällen nur mit den feinsten Laboratoriumsmethoden erfaßt werden¹⁰⁰. BERSAQUES und BERAT¹⁰¹ fanden bei 55 % aller Polyarthritiker eine Hyperbilirubinämie. BACHERT¹⁰² stellte bei seinen Patienten häufig positive Takata-Reaktionen fest. Ebenso ist das Weltmann'sche Koagulationsband im akuten Stadium verkürzt, in der Remission aber, die mit fibrösen Veränderungen im Gelenk und mit Ankylosenneigung einhergeht, verlängert. Dabei fallen die Cadmiumprobe und der Resorcinoltest oft hoch positiv aus¹⁰⁰. SCHMID¹⁰⁰ glaubt, daß der Großteil dieser Reaktionen auf keinen direkten Leberschaden hinweist, sondern auf Änderungen der Eiweißzusammensetzungen im Plasma, wie sie auch durch die Elektrophorese an der Vermehrung von α - und γ -Globulinen in Abhängigkeit vom Aktivitätszustand der Polyarthritis erkannt werden können.

SCHMENGLER^{103, 104} sieht beim akuten rheumatischen Fieber die klinischen und bioptischen Leberveränderungen als mesenchymale Leberreaktion an, die als Ausdruck eines klassisch-allergischen Geschehens in der unmittelbaren Auseinandersetzung des sensibilisierten Gewebes mit dem Rheumaantigen anzusehen ist. Anders liegen die Dinge nach seiner Ansicht bei der primär chronischen Polyarthritis. Er glaubt, daß die Leberveränderungen hier nicht auf der Ebene der klassischen Allergielehre zu verstehen sind. Auch LETTERER (zitiert nach¹⁰³) äußerte trotz der an sich realen Befunde Zweifel daran, ob die Gewebsbilder allergischer Pathogenese seien. Es kommt hierbei öfters zu Bildern der chronischen Hepatopathien mit Bindegewebsvermehrung, die in schweren Fällen als ausgeprägte Cirrhosen erscheinen können. Die moderne Diskussion spricht vom auto-allergischen Wesen der primär chronischen Polyarthritis. SCHMENGLER glaubt, daß man jetzt die zum Teil sehr erheblichen Reaktionen des Leber-Mesenchyms auf den gleichen Faktor zurückführen muß, der auch für die anderen rheumatischen Gewebsveränderungen mit Autoantikörpereffekt verantwortlich ist.

Magen-Darmaffektionen

Interessant ist in diesem Zusammenhang die Frage der Wechselbeziehungen zwischen Magen-Darmaffektionen und primär chronischer Polyarthritis, da diese Kombination nicht gerade selten ist. Es wird angenommen, daß eine Schädigung der Funktionen der Darmepithelien infolge ungenügender Vitamin B₁-Versorgung die Grundlage sei und daß aus dem Darm arthritisfördernde Toxine und Diätschlacken resorbiert werden. Bisher ist es im Tierversuch gelungen, durch B₁-arme Kost Arthritiden zu erzeugen. Die Kombination von Achylie und chronischem Gelenkrheumatismus soll nach einigen Autoren oft anzutreffen sein (MOLTKE, OHLHAUSEN - zitiert nach¹⁰⁵).

Ein neues Forschungsergebnis aus den Vereinigten Staaten, das zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht eingeordnet werden kann, zeigt eine Abnormalität in der Exkretion von Noradrenalin bei Rheumatikern. SCHERBEL (zitiert nach ¹⁸) konnte in seinen Untersuchungen bei Rheumatikern eine auffallend übertriebene Reaktionsantwort auf lokale Injektionen von Serotonin und medulärem Adrenalinormon zeigen ¹⁸. In diesem Zusammenhang gewinnt eine andere neue interessante klinische Entdeckung Bedeutung, nämlich, daß sich eine Art Arthritis bei manchen Patienten mit einem malignen carcinoiden Syndrom entwickelt, bei dem ein starkes Zunehmen der Serotoninproduktion zu verzeichnen ist ¹⁸.

Einflüsse allgemeiner Art

Erblichkeit

Um die Ursachen des Rheumatismus besser zu verstehen und um den rheumatischen Gesamtkomplex mehr zu erfassen, muß auch den Fragen der Erblichkeit, der Verteilung auf die Geschlechter, der Aufteilung auf die einzelnen Lebensabschnitte und schließlich auch den Umweltfaktoren, Klima, Milieu usw. Aufmerksamkeit geschenkt werden.

Es ist nicht ganz einfach, gerade beim Rheumatismus, den bisherigen Vererbungsstudien volles Vertrauen zu schenken; denn manches Krankheitsbild z. B. die Gicht oder die Infektarthritiden wurde erst in letzter Zeit aus dem rheumatischen Formenkreis ausgeklammert. Sorgfältige Diagnosen sind für die genetischen Studien von besonderer Wichtigkeit und eine ins einzelne gehende Diagnose ist erst ungefähr seit dem letzten Jahrzehnt möglich. Außerdem ist ein erheblicher Aufwand an Zeit und Material notwendig, um große Bevölkerungen zu untersuchen. Bei dem Versuch, eine Auslese zu treffen, die möglichst alle Rheumakranken enthält, die Zahl der Untersuchungen aber auf Kranke und Verdächtige beschränkt, wurde nur ein Teil der positiven Befunde aufgefunden. Indirekte und persönliche Befragungen sind ebenfalls als Ausleseverfahren angewandt worden. Aber auch hier zeigt sich, daß die leichten Formen der chronischen Polyarthritis und auch solche, die gerade zur Zeit inaktiv sind oder die Wirbelsäule betreffen, einer Beobachtung entgehen. In letzter Zeit wurde die Technik der Bevölkerungsuntersuchung von dem Arbeitskreis KELLGREN und LAWRENCE (zitiert nach ¹⁰⁸) in Manchester und Cobb (zitiert nach ¹⁰⁸) in Pittsburg erheblich verbessert. Eine vergleichbare Bevölkerungsuntersuchung sollte demnach folgende optimale Bedingungen erfüllen:

1. Auswahl einer repräsentativen Gruppe vom 15. Lebensjahr ab.
2. Vollständigkeitsrate der Untersuchungen von mindestens 85 %.

3. Klinische, röntgenologische und serologische Untersuchungen.
4. Diagnosen nach den Kriterien der American Rheumatism Association.

Das allgemeine Bild der Bevölkerungsuntersuchung bei gleicher Technik sieht in verschiedenen Längern überraschend einheitlich aus, wobei nach BEL-NENA¹⁰⁸ geographischen Einflüssen nicht so große Bedeutung zukommt, als vielmehr den lokalen Faktoren und den Arbeitsbedingungen. Recht widersprechende Befunde zeigen jedoch zum Teil die Familienuntersuchungen, wobei die oben erwähnten lokalen Faktoren ebenso wie die unterschiedlichen Befunde in Stadt- und Landbevölkerung eine erhebliche Rolle spielen dürften¹⁰⁸.

STECHEr und Mitarbeiter¹⁰⁶ erbrachten ein Untersuchungsmaterial, das beweisen soll, daß das rheumatische Fieber einfach recessiv vererbt wird. d. h. daß bei zwei befallenen Elternteilen alle Kinder für den Rheumatismus - im Beispiel STECHER's für das rheumatische Fieber - empfänglich sind. Ist nur ein Elternteil betroffen, der andere ein Träger, so zeigt auch nur eine Hälfte der Kinder eine Disposition für das rheumatische Fieber. Wenn aber nur ein Elternteil befallen, der andere aber frei ist, so ist kein Kind empfänglich; sind beide Eltern Träger, jedoch nicht betroffen, so kann ein Viertel der Kinder erkranken. Bei dieser allgemeinen Übersicht muß berücksichtigt werden, daß solche Verhältniszahlen nur bei einer sehr hohen Bevölkerungsdichte angetroffen wurden, wo Streptokokkeninfektionen endemisch waren. Es hat sich gezeigt, daß in dieser Beziehung erblich belastete Kinder mit großer Wahrscheinlichkeit der Krankheit entgehen, wenn sie an Orten leben, z. B. in Florida, Arizona oder Puerto Rico, wo Streptokokkeninfekte sehr selten oder nicht existent sind. Angeblich können sie, selbst wenn sie in New York, Paris oder München, also an Orten mit viel Streptokokkeninfektionen, leben, die rheumatische Erkrankung vermeiden, wenn prophylaktische Dosen von Penicillin oder Sulfa-Drogen Streptokokkeninfektionen verhüten, ein Umstand, der aber praktisch nicht durchführbar ist¹⁰⁶.

An Hand einiger Zahlenbeispiele soll die genetische Situation gezeigt werden: waren Eltern von Rheumatikern nicht an Rheumatismus erkrankt, so wurde bei 15,7 % der Geschwister der Patienten eine Polyarthritidis rheumatica festgestellt; waren ein oder beide Elternteile von einem akuten Rheumatismus befallen, so erhöhte sich der Prozentsatz der Erkrankungen der Geschwister auf 30,9%. Die Ergebnisse stammen aus Untersuchungen von mehreren hundert Kindern¹⁰⁷. Ein anderes Beispiel liefert BARTER: er fand eine Häufigkeit von rheumatischer Arthritis in derselben Familie bei 5,3 % von 100 Patienten mit rheumatischer Arthritis gegenüber einem Vorkommen von 2,3 % bei Kontrollfällen⁶². Das folgende Schaubild von SHORT¹⁸ soll dieses Problem noch mehr verdeutlichen:

Frequency of Rheumatic Disease in Families of 293 Pat. with Rheumatoid Arthritis compared with those of 293 Controls

Type of Disease	Patients %	Controls %	Difference in Percentages $\pm$ S. E. of Diff.
Rheumatoid Arthritis	11,9	5,1	6,8 $\pm$ 2,3
Rheumatic Fever	11,6	3,1	8,5 $\pm$ 2,1
Undetermined and other Forms of rheum.	23,2	12,6	10,6 $\pm$ 3,1

Man glaubt, mit diesen Beobachtungen eine erbliche Disposition für den Rheumatismus beweisen zu können, die eine Durchschlagskraft von rund 50 % besitzt. Nach BEHREND ¹⁰⁸ darf der Schluß gezogen werden, daß die Kinder von Eltern mit akuter und chronischer Polyarthrit in gleicher Weise gefährdet sind, nach einem Streptokokkeninfekt an einem Rheumafieber zu erkranken. An Hand ihrer Familienuntersuchungen fand sie chronische und akute Polyarthritiden in engster Nachbarschaft und wechselnd in den verschiedenen Generationen vor. Sie bestätigt den von früheren Autoren gefundenen Erbgang für die manifeste rheumatische Erkrankung und erweitert diesen auch für den positiven Rheumatiter. Belastete Eltern besitzen also nicht nur häufiger Kinder, die an chronischer oder akuter Polyarthrit erkranken, sondern unter ihren Nachkommen finden sich auch mehr klinisch Gesunde mit positivem Latex-Hemmtest. BEHREND kommt zu dem Ergebnis, daß das Zusammentreffen von vielen Merkmalsträgern erforderlich ist, um in einer Familie eine Häufung von rheumatischen Erkrankungen und positiven Rheumatitisern zustande kommen zu lassen. Möglicherweise besteht die erbliche Disposition in einer erhöhten Empfänglichkeit gegenüber Streptokokkeninfektionen oder in einer weitervererbten Mesenchymschwäche.

Verteilung auf Geschlechter

Bei der Verteilung auf die Geschlechter ist, wie bereits erwähnt wurde, das Verhältnis der erkrankten Frauen zu den Männern ungefähr 3:1 ^{17, 108}. An der Poliklinik für Rheumakranke in Berlin-Lichtenberg wurden in den Jahren 1951 bis 1955 (5 Jahre) insgesamt 17 196 Patienten wegen rheumatischer Leiden behandelt. Diese Zahl teilt sich in 12 602 Frauen und 4 594 Männer ^{17, 109}. Die Tatsache, daß der Prozentsatz der an Rheumatismus erkrankten Frauen sehr viel höher liegt als der bei Männern, wird einmal dadurch zu erklären versucht, daß die kindliche Erziehung des weiblichen Geschlechtes in den meisten Fällen

psychologisch nicht richtig gehandhabt wird und somit Ursache für eine neurotische Struktur ist. Genauer wurde auf diesen Punkt bereits im Kapitel der "Psychischen Seite des Rheumatismus" eingegangen. Zum anderen spielen sicher die weiblichen Geschlechtshormone eine Rolle. KOCH, HEIN und ESCHWEILER¹¹⁰ fanden in ihren Untersuchungen bei Ratten, daß die Bindegewebsgrundsubstanz in der Muskulatur der einzelnen Tiere nach den Geschlechtern verschieden war und somit wahrscheinlich von den Geschlechtshormonen abhängt. Es war bereits bekannt, daß die Oestrogene die Hyaluronidaseaktivität hemmen. Daraus ergibt sich z. B. eine verminderte mütterliche Infektanfälligkeit, bzw. eine heilende Wirkung bei rheumatischen Leiden während der Schwangerschaft; vielleicht resultiert auch daraus eine erhöhte praemenstruelle Infektanfälligkeit¹¹¹. Ob auch quantitative Änderungen der Hyaluronsäure oder Chondroitinschwefelsäure vorliegen, ist noch nicht entschieden. Zu der Frage, wie sich im einzelnen eine Hemmung der Hyaluronidaseaktivität auswirkt, darf auf das Kapitel der Hyaluronsäure-Hyaluronidase-Gleichgewichtsstörungen verwiesen werden. Wichtig im Hinblick auf die rheumatische Genese ist die Tatsache, daß zur Zeit und vor allem nach der Menopause die Zahl der weiblichen Rheumatismuspatienten ungeheuer ansteigt¹⁸. Sicherlich ist bei einem bestimmten Prozentsatz auch die herabgesetzte Reagibilität als Folge des Alters die Ursache, ein Großteil der Fälle geht jedoch sicherlich auf das Konto der weiblichen hormonellen Umstellung. BEHREND¹⁰⁸ machte die interessante Feststellung, daß bei den serologischen Befunden der Prozentsatz der positiven Antistreptolysintiter bei Männern und Frauen mit jeder Methode gleich groß ist, obwohl bekanntlich Frauen klinisch 3-4mal häufiger an chronischer Polyarthrititis erkranken als Männer. Auch die positiven Röntgenbefunde bei chronischer Polyarthrititis zeigen ebenfalls bei beiden Geschlechtern keinen Unterschied; allerdings finden sich nach KELLGREN und LAWRENCE (zitiert nach¹⁰⁸) bei Frauen die schwereren Veränderungen. Die Autoren diskutieren als Ursache ebenfalls hormonelle Faktoren. Trotzdem fehlt es nicht an Gegenstimmen, z. B. SCHULER¹¹², der keinen ursächlichen Zusammenhang zwischen dem Nachlassen der Ovarialfunktion und dem Eintreten einer Arthritis sieht. Er schränkt aber ein: "ist die Menopause auch nicht die Ursache der entzündlichen und degenerativen Gelenkerkrankungen im Klimakterium, so läßt sich doch zeigen, daß die Störung des hormonalen Gleichgewichtes mitwirkt, sie zu manifestieren oder zu verschlimmern".

Altersmäßige Aufschlüsselung

Ein weiterer interessanter Faktor ist die altersmäßige Aufschlüsselung. Eine Sensibilisierung und die erste hyperergische Reaktion vollzieht sich fast immer im Kindesalter. Trotz häufiger Streptokokkeninfekte tritt vor dem 3. Lebensjahr keine rheumatische Krankheit auf, oder sie würde eine äußerste Seltenheit bedeuten. Dies beruht vermutlich auf der Tatsache, daß in der Rheumagenese hae-

molysierende Streptokokken zwar mitbeteiligt sind, die Krankheit sich aber erst manifestiert, wenn Autoantikörper gebildet werden und offenbar geschieht dies nicht vor dem 3. Lebensjahr. Meist erfolgt eine Ersterkrankung zwischen dem 6. und 10. Lebensjahr, häufiger noch zwischen dem 10. und 15. Lebensjahr¹¹³. Übereinstimmende Beobachtungen weisen darauf hin, daß der jugendliche Organismus äußerst heftig in Form des akuten Gelenkrheumatismus reagiert, wobei die Wahrscheinlichkeit einer Miterkrankung des Herzens sehr hoch ist. In einer Beobachtungsreihe von CHURCH⁶⁰ wurde die prozentuale Häufigkeit der Endocarditis und Pericarditis bei rheumatischen Erkrankungen vermerkt. Sie besagt, daß bei 80 % das Herz beteiligt ist, wenn ein akuter Gelenkrheumatismus vor Vollendung des 2. Lebensjahrzehntes auftritt, während die Herzmitbeteiligung nur mehr rund 35,9 % beträgt, wenn er einen Patienten zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr befällt. Auch dieser Punkt verdeutlicht, wie stark das gesamte Gefäßsystem beim Rheumatismus in Mitleidenschaft gezogen wird und zeigt weiterhin, daß mit fortschreitendem Alter ein anderer Reagibilitätszustand im Sinne verminderter Ansprechbarkeit des Kreislaufs erworben wird. Es ergibt sich dabei die Frage, ob im Alter diese Herabsetzung der Reagibilität auf Grund einer Vermehrung der Antikörper im Blut oder aber auf einem Nachlassen des Nebennierenrinden-Hypophysen-Funktionsmechanismus beruht⁶⁰. Vermutlich überwiegt letzteres, d.h. der jugendliche Körper ist auf Grund seiner besseren Anpassungsfähigkeit in der Lage, auf die rheumatische Noxe mit stürmischer entzündlicher Reaktion zu antworten, allerdings oft unter bedrohlichen Umständen seitens des Kreislaufs. Menschen im mittleren und höheren Lebensalter erreichen diese volle Anpassungsfähigkeit nicht mehr, ihre Abwehrreaktion liegt mehr auf der degenerativen Seite. Es spielen sicher auch noch andere Momente eine Rolle, z. B. eine verminderte Elastizität des Knorpels, die ja immer mehr nachläßt, je weiter das Lebensalter fortschreitet, ebenso Zirkulationsstörungen an den Epiphysen, den Knorpel-Knochengrenzen oder am Gelenkapparat selbst, usw. BÜRGER (zitiert nach⁶⁰), der eine biorheumatische Nosologie lehrte, macht einen den Menschen leitenden Altersfaktor für das jeweilige Gepräge einer Krankheit verantwortlich, der sie, eben abhängig vom Alter, in immer wieder anderer Form erscheinen läßt. SEIDEL³ führte an der Universitätsklinik Leipzig an etwa 2 000 Rheumapatienten Untersuchungen über das Erstmanifestationsalter der verschiedenen rheumatischen Krankheiten durch. Auch er kam zu dem Ergebnis, daß sich eine Häufigkeit bestimmter Manifestationen in umschriebenen Zeitabschnitten erkennen läßt. Die entzündlichen Formen - Häufigkeitsgipfel in der Jugend bzw. im Erwachsenenalter - differenzierte er mit der Feststellung, daß das rheumatische Fieber (akute Polyarthrit ev. mit Carditis rheumatica) vorwiegend in den ersten drei Dezennien auftritt, gegenüber der primär chronischen Polyarthrit mit ihrer Häufigkeitsspitze jenseits des 40. Lebensjahres. Weiterhin kam SEIDEL³ zu dem Schluß, daß das rheumatische Fieber im

Laufe des Lebens in verschiedenen Erscheinungsformen auftritt; im Kindesalter tritt mehr der viscerale Befall (Myo-Endo-Pancarditis rheumatica) in Erscheinung, im Schul- und Adoleszentenalter herrscht die Kombination der visceralen und peripheren Formen (also akute Polyarthrititis mit Endocarditis rheumatica) vor und im Erwachsenenalter zeigt sich der entzündliche Rheumatismus mehr als periphere Erkrankung (akute Polyarthrititis ohne Herzbeteiligung). Es läßt sich natürlich nicht jeder Befund in dieses Schema pressen, aber die Erfahrung hat doch gelehrt, daß in bestimmten Lebensabschnitten Gipfel der Häufigkeit und vom jeweiligen Alter abhängige Erscheinungsformen auftreten.

Umwelt- und Milieueinflüsse

Über die Frage inwieweit das Milieu fördernd auf die Entstehung des Rheumatismus wirkt, liegen noch nicht sehr klare Beobachtungsergebnisse vor. Die Ansicht, daß der Rheumatismus eine "Krankheit der Armen" sei, ist übertrieben, wenn nicht falsch. DIAMOND¹⁰⁷ führt als Beispiel an, daß rheumatische Kinder, die aus einer optimalen Umwelt stammen, 22,9 % rheumatische Geschwister hatten; dem stellt er ebensoviele rheumakranke Kinder aus Familien mit niedrigem Einkommen, unbefriedigender Ernährung, Kleidung, Heizung usw. gegenüber und hier lag der Prozentsatz der erkrankten Geschwister nur um etwas höher, nämlich bei 28,5 %. Hieraus ergibt sich, daß das "Milieu" jedenfalls keinen wesentlichen Einfluß auf die Anzahl der Rheumakranken haben kann.

Einen weit größeren Einfluß besitzen sicherlich die klimatischen Verhältnisse. Es ist bekannt, daß die rheumatischen Erkrankungen weit häufiger in den nördlichen Breitengraden zu finden sind, als in den südlichen, wenn man von der einfacheren, weniger das Vegetativum belastenden Lebensweise der Naturvölker absieht. Schon lange weiß man, daß der Rheumatismus sich durch eine Wetterempfindlichkeit auszeichnet, d.h. feuchte Kälte, wie sie in unseren Gegenden und noch mehr weiter nördlich anzutreffen ist, führt zu einer Abkühlung des ganzen Körpers oder nur einzelner Teile, die nicht durch Körperbewegungen kompensiert wird. So bildet sich ein Reizzustand, der Ursache für die Auslösung eines "rheumatischen Anfalls" sein kann, oder es kann sich bei wiederholtem Auftreten an der betreffenden unterkühlten Stelle eine veränderte Reaktionslage entwickeln, die zu Durchblutungsstörungen führt⁴.

Auch die berufliche Komponente darf nicht vergessen werden. So ist es durchaus möglich, daß Personen, die in Betrieben mit extremer Kälte (Kühlhallen etc.) oder in solchen mit extremen Hitzegraden (Gießereien etc.) arbeiten, durch die anomalen Temperaturbedingungen rheumaanfälliger werden als unter normalen Umständen Arbeitende. Das gleiche gilt für unter mechanischen Einflüssen (Preßluftarbeiten, ständige gebückte Haltungen) arbeitende Personen.

Umso mehr scheint es geraten, daß sich Rheumaaanfallige in beruflicher Hinsicht solch extremen Einflüssen entziehen. Diese Faktoren dürfen bei der Aufzählung der aetiologischen Faktoren des Rheumatismus, zumindest aber als rheumafördernd für sowieso schon anfällige Personen nicht unbeachtet bleiben.

SCHLUSSWORT

In dieser Arbeit wurde versucht, die wichtigsten Anschauungen auf dem Gebiet der primär-chronischen Polyarthritiden einander gegenüberzustellen. Endgültige Schlüsse für die Aetiologie und Pathogenese dieser Erkrankung bzw. für den gesamten rheumatischen Formenkreis zu ziehen, ist noch nicht möglich. Die bisherigen Ergebnisse haben jedoch wesentlich dazu beigetragen, die Therapiemöglichkeiten zu erweitern und auszubauen. Die Situation der Aetiologie charakterisiert am deutlichsten ein Wort von BAUER⁶: "Solange wir uns in der Rheumaforschung noch im analytischen Stadium befinden, muß uns jede Spekulation willkommen sein".

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde in dieser Arbeit versucht, alle Befunde zusammenzustellen, die mit aetiologischen Fragen der primär chronischen Polyarthrit in Zusammenhang gebracht wurden. Dabei wurde festgestellt, daß von einer eigentlichen aetiologischen Bedeutung vorläufig keine Rede sein kann. Die eigentlichen aetiologischen Faktoren sind nach wie vor unbekannt. Dennoch erschien eine zusammenfassende Darstellung aller diskutierten Befunde wertvoll, da vielleicht zu einem späteren Zeitpunkt auf diese zurückgegriffen werden wird.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Das ABC des Rheumatismus, Byk-Gulden-Lomberg GmbH. Konstanz 1963
- 2) Vogler, P.: Der rheumatische Formenkreis und seine physikalische Therapie, Urban & Schwarzenberg, München-Berlin 1956
- 3) Seidel, K.: Prakt. Arzt XI, 116 (1957)
- 4) Tichy, H., Seidel, K. u. Heidelmann, G.: Lehrbuch der Rheumatologie, VEB-Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1959
- 5) Zickgraf: Krankengymnastik 49 (1955) zitiert: Tichy, H., Seidel, K. u. Heidelmann, G.: (4)
- 6) Bauer, W.: Rheumatische Erkrankungen, 2. Aufl. Stuttgart 1952 zitiert: Tichy, H., Seidel, K. u. Heidelmann, G.: (4)
- 7) Schoen, R.: Therapiewoche 8 (1958), Heft 5
- 8) Mathies, H.: Pharmazie XII, 1 (1957)
- 9) Garrod, A. G.: The Nature and Treatment of Gout and Rheumatic Gout, Walton & Sohn, London 1859 zitiert: Short, C. L.: (18)
- 10) Copemann, W. S. C.: Textbook of the Rheumatic Diseases. Livingstone, Edinburgh and London 1955
- 11) Hittmair, A. u. Günther, R.: Zschr. Rheumaforsch. 19, 46 (1960)
- 12) Snorrason: Bibl. for Laeger 1941, 33 zitiert: Tichy, H., Seidel, K. u. Heidelmann, G.: (4)
- 13) Wendt, H.: Ich suchte Adam, Grote'sche Verlagsbuchhandlung, Hamm 1953
- 14) Stockmann, R.: Rheumatism and Arthritis, W. Green & Sohn, Edinburgh 1920 zitiert: Short, C. L.: (18)
- 15) Hormell, R. S.: New England J. Med. 223 (1940) zitiert: Short, C. L.: (18)
- 16) Sydenham, T.: Cited by Hartung, E. F., in Bett, W. R.: The History and Conquest of Common Diseases, Norman, Oklahoma 1954, University of Oklahoma Press.
- 17) Paracelsus: Sämtl. Werke, B. Aschner, Jena 1928, zitiert: Tichy, H., Seidel, K. u. Heidelmann, G.: (4)
- 18) Short, C. L.: Journ. of Chron. Dis., St. Louis Nov. 1959
- 19) Kaether: Zschr. Rheumaforsch. 4, 197 (1941) zitiert: Tichy, H., Seidel, K. u. Heidelmann, G.: (4)
- 20) Eisenmann: Die Krankheitsfamilie Rheuma, Erlangen 1841/1842 zitiert: Tichy, H., Seidel, K. u. Heidelmann, G.: (4)
- 21) Heymann: Virchows Arch. 56, 344 (1872) zitiert: Tichy, H., Seidel, K. u. Heidelmann, G.: (4)
- 22) Klinge, F.: Atti della Società, Italiana di Pathologica Vol. II, 1951, Parte II^a
- 23) Störmer, A.: Medizinische 764 (1953)

- 24) Levinsky, W. K., Lansberry, J.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 78, 325
(1951) zitiert: Jessar, R. A.: (26)
- 25) Bauer, W., Clark, W. S. u. Dienes, L.: The Practitioner 166, 5 (1951)
- 26) Jessar, R. A.: Klin. Wschr. 36, 998 (1958)
- 27) Münnich, A.: Münch. med. Wschr. 98, 529 und 579 (1956)
- 28) Filipp, G.: Ärztl. Prax. 606 (1959)
- 29) Brabetz, V.: Ars Medici 44, Nr. 4 (1954)
- 30) Sieglbauer, F.: Normale Anatomie des Menschen, Urban & Schwarzenberg
München 1947
- 31) Hartmann, F.: Zschr. Rheumaforsch. 17, 445 (1958)
- 32) Budmer, F.: Allgemeine Pathologie, Urban & Schwarzenberg
München-Berlin 3. Auflage 1959
- 33) Guerra, F.: Science 103, 686 (1946)
- 34) Ploman, L.: Acta Endocrinol. 10, 33 (1952)
- 35) Bear, R. S.: Ad. Prot. Chem. 7, 69 (1952)
- 36) Zanker, V.: Z. phys. Chemie 199, 4 (1952) zitiert: Hartmann, F.: (31)
- 37) Bank, O. u. Bungenberg de Jong, A. G.: Protoplasma 32, 492 (1939)
zitiert: Hartmann, F.: (31)
- 38) McManns, J. F. A.: Nature 156, 173 (1945) und
Nature 158, 202 (1946)
- 39) Persson, B. H.: Acta Soc. med. Uppsala 58, 2 (1953) zitiert:
Hartmann, F.: (31)
- 40) Pantlitschko, M. u. Kaiser, E.: Biochem. Zschr. 322, 137 (1951)
- 41) Wense, T.: Fundamenta Balneo-Bioclím. 1, 4 (1960)
- 42) Dirscherl, W. u. Kruskemper, H. L.: Biochem. Zschr. 323, 1 (1952)
- 43) Garkisch, J. H. u. Standacher, J.: Ärztl. Prax. X, 1265 (1958)
- 44) Manecke, G. u. Lauenmühlen, E. O.: Zschr. Naturforsch. 86, 285 (1953)
- 45) Wense, T. u. Philadelphia, V.: Fundamenta Balneo-Bioclím. 1, 4 (1960)
- 46) Mathies, H.: Fortschr. Med. 74, 35 (1956)
- 47) Jaworski, A. u. a.: Journ. Pediatr. 37, 697 (1950)
- 48) Lohel: Zschr. Haut- u. Geschl. Krankh. 9, 295 (1953)
- 49) Rössing, P.: Ärztl. Wschr. 544 (1954)
- 50) Storck, H.: Med. Welt 354 (1951)
- 51) Aschoff, L.: Verh. dtsh. pathol. Ges. 8, 46 (1904)
- 52) Simon, K.: Die Kapillarpermeabilität beim Rheumatismus: unveröffentlicht.
- 53) Mathies, H. u. Jankowski, A.: Klin. Wschr. 35, 892 (1957)
- 54) Mathies, H.: Med. Wschr. 11, 791 (1957) und Ärztl. Forsch. 12, 87 (1958)
- 55) Mathies, H. u. v. Werther, G.: Zschr. angew. Bäder-Klimaheilk. 5,
503 und 582 (1958)
- 56) Mathies, H.: Zschr. Rheumaforsch. 18, 205 (1959)
- 57) Mathies, H.: Zschr. Rheumaforsch. 18, 308 (1959)

- 58) Axelrod, J.: Science 126, 406 (1959)
- 59) Lotmar, R.: Zschr. Rheumaforsch. 19, 1 (1960)
- 60) Storck, H.: Fortschr. d. Med. 69, 175 (1951)
- 61) Selye, H.: Dtsch. med. Wschr. 76, 956 (1951)
- 62) Fellinger, K. u. Schmid, J.: Österr. Ärztekongr. d. van Swieten-Ges.
7. bis 9. Sept. 1953 in Salzburg
- 63) Höring, F. O.: Therapiewoche 5 (1954/55) Heft 23/24
- 64) Laine, V., Vainio, K. u. Holopainen, T.: Zschr. Rheumaforsch. 14,
235 (1955)
- 65) Sokoloff, L., Sharp, J. T. u. Kaufmann, E. H.: Ann. rheum. Dis. 10,
467 (1951)
- 66) Nelson, D. H.: Journ. clin. Endocrinol. 11, 1021 (1951)
- 67) Hill, R. S., Holley, H. L. u. a.: Ann. rheum. Dis. 15, 69 (1955)
zitiert: Jessar, R. A.: (26)
- 68) Brødmmer-Mortensen, K.: Acta med. scand. 136, 384 (1953) zitiert:
Jessar, R. A.: (26)
- 69) Dresner, E.: Amer. Journ. Med. 18, 74 (1955) zitiert: Jessar, R. A. (26)
- 70) Mathies, H.: Zschr. ges. exp. Med. 131, 118 (1959)
- 71) Thorn, G. W. u. Baylis, T. B.: Practitioner 163, 365 (1949) zitiert:
Jessar, R. A.: (26)
- 72) Hench, P. S., Kendall, E. C., Slocumb, C. H. u. Polley, H. F.:
Arch. intern. Med. 85, 545 (1950) zitiert: Jessar, R. A.: (26)
- 73) Denko, C. W., Bergenztal, D. M. u. Kenyon, A. T.: Ann. rheum. Dis.
14, 94 (1954) zitiert: Jessar, R. A.: (26)
- 74) Cremerius, J.: Zschr. psychosomatische Med. 1 (1955) Heft 3
- 75) Braeucher, W.: Acta neuro-veget. 360 (1953) zitiert: Cremerius, J.: (74)
- 76) Good, M. G.: Medizinische 880 (1954)
- 77) Good, M. G.: Dtsch. med. Wschr. 76, 830 (1951)
- 78) Walthard, K. M.: Dtsch. med. Journ. 334 (1954)
- 79) Fellinger, K. u. Schmid, J.: Med. Klin. 48, 949 (1953)
- 80) Hoff, F.: Med. Wschr. III, 442 (1954)
- 81) Perger, F.: Zschr. Rheumaforsch. 15, 166 (1956)
- 82) Perger, F.: Fortschr. Med. 75, 407 (1957)
- 83) Günther, R.: Med. Welt 2384 (1960)
- 84) Schultz-Hencke, H.: Lehrbuch der analyt. Psychotherapie
Thieme-Verlag Stuttgart 1951
- 85) Dührssen, A.: Kongreßbericht analyt. Psychother. und Erziehungshilfe,
Berlin 1951, zitiert: Cremerius, J.: (74)
- 86) Feyrter, F.: Zschr. Rheumaforsch. 14 (1955) Heft 1/2
- 87) Ratschow, M. u. Richter, H.: Münch. med. Wschr. 105 (1963) Heft 40
- 88) Krausler, J. u. Seyss, R.: Zschr. Rheumaforsch. 15, 362 (1956)

- 89) Ratschow, M.: Zschr. Rheumaforsch. 8 (1950) Heft 10
- 90) Terbrüggen, A.: Dtsch. med. Journ. 5 (1954) Heft 11/12
- 91) Slauck, A.: Der Rheumatismus, Urban & Schwarzenberg, München-Berlin
1947 und Medizinische 1447 (1952)
- 92) Mathies, H.: Med. Klin. 52, 1676 (1957)
- 93) Dittmar, F.: Ärztl. Prax. IX (1957) Nr. 49
- 94) Parade, G. W.: Med. Welt (1960) Nr. 8
- 95) Vorländer, O. K.: Ärztl. Prax. XIV, 2163 (1962)
- 96) Mayerhofer, F. u. Voill, F.: Zschr. Rheumaforsch. 15, 305 (1956)
- 97) Vorländer, O. K.: Dtsch. med. Wschr. 87, 887 (1962)
- 98) Simon, C. u. Aeissen, K.: Med. Welt 1269 (1959)
- 99) Terbrüggen, A.: Ärztl. Prax. VI (1954) Nr. 40
- 100) Schmid, J.: Med. Klin. 48, 1322 (1953)
- 101) Bersaques u. Berat: Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 49, 67 (1939)
- 102) Bachert, E.: Zschr. inn. Med. 59, 689 (1938)
- 103) Schmengler, F. E.: Regensb. Jahrb. ärztl. Fortb. VIII, 1959/1960
- 104) Schmengler, F. E.: Leber und Gallenweg, Thieme-Verlag Stuttgart 1957
- 105) Kuhlmann, F.: Zschr. Rheumaforsch. 18, 200 (1959)
- 106) Stecher, R. M. u. Aussenbachs, A.: Zschr. Rheumaforsch. 14, 209 (1955)
- 107) Diamond, E. F.: Pediatrics, Springfield 19, 908 (1957)
- 108) Behrend, T.: Zschr. Rheumaforsch. 22 (1963) Heft 9/10
- 109) Thurner, J.: Zschr. Rheumaforsch. 19 (1960) Heft 11/12
- 110) Koch, W., Hein, E. u. Eschweiler, J.: Acta Endocrinol. 16, 369 (1954)
- 111) Herberger, W.: Zschr. ärztl. Fortb. 48, 761 (1954)
- 112) Schuler, B.: Zschr. Rheumaforsch. 18, 1 (1959)
- 113) Boros, J.: Ärztl. Forsch. X (1958) Nr. 3

Ich danke Herrn Prof. Dr. W. Seitz für die Überlassung des Themas dieser Arbeit.

Herrn Dr. H. Mathies danke ich für seinen Rat bei der Durchführung der Arbeit.

LEBENS LAUF

Ich, Ingeborg Berta Maria Rief, geborene Ritzinger, wurde am 13. August 1935 als Tochter der Oberforstmeisterseheleute Max und Annemarie Ritzinger in München geboren. Von 1941 bis 1946 besuchte ich die Volksschule in St. Oswald/Bayer. Wald und trat 1946 in das humanistische Gymnasium in Passau ein. 1949 übersiedelte ich mit meinen Eltern nach Rosenheim und trat in das dortige humanistische Gymnasium über, wo ich auch 1954 die Reifeprüfung ablegte.

Vom Wintersemester 1954/55 an studierte ich an der Universität München Medizin und bestand dort am 29. 4. 1958 die ärztliche Vorprüfung. Nach meiner Verheiratung mit dem Diplom-Volkswirt und Assessor Wilhelm Rief am 4. 8. 1961 legte ich ebenfalls in München am 27. 3. 1962 die ärztliche Prüfung mit dem Urteil "gut" ab und erwarb mir damit die Berechtigung, mich als Medizinalassistentin zu betätigen.

Ich beabsichtige, mit der Dissertation "Aetiologie und Pathogenese der primär chronischen Polyarthrititis" an der Universität München zu promovieren.

